- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

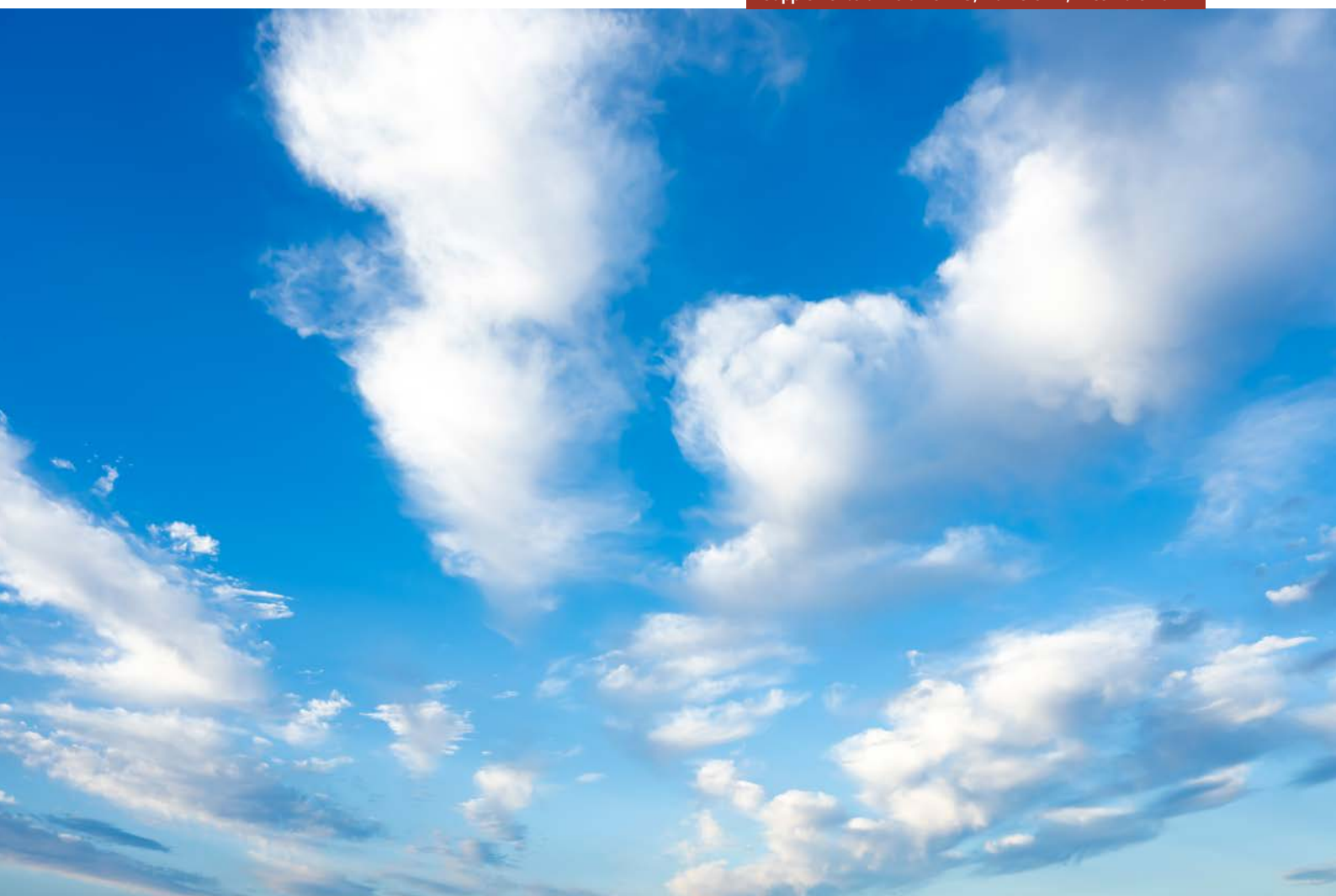
RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Il beclometasone dipropionato: efficacia e sicurezza della somministrazione mediante nebulizzazione

MARIANGELA TOSCA, GIOVANNI A. ROSSI

Il Pensiero Scientifico Editore

Supplemento al Volume 113, Numero 12, Dicembre 2022



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Il Pensiero Scientifico Editore

® I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo sono riservati per tutti i Paesi.
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge.
Iscrizione al Registro della Stampa n. 16029 con ordinanza del Tribunale di Roma 5/9/1975.

Ufficio pubblicità e reprint:
Livia Costa
l.costa@pensiero.it
tel. 06.86282342

Maria Nardoianni
m.nardoianni@pensiero.it
tel. 06.86282337

Ufficio stampa:
Erica Sorelli
e.sorelli@pensiero.it
tel. 06.86282347

Abbonamenti:
Andrea De Fiore
andrea.defiore@pensiero.it
tel. 06.86282324

Amministrazione:
Luisa Cerquatti
l.cerquatti@pensiero.it
tel. 06.86282322

Impaginazione:
Giovanni C. Monaco
gc.monaco@gmail.com

Stampa:
Ti Printing
via delle Case Rosse 23
00131 Roma
dicembre 2022

In copertina:
Nuvole bianche su cielo blu (Sardegna) di Travel Wild
iStock

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

Recenti Prog Med 2022; 113: S1-S12

Il beclometasone dipropionato: efficacia e sicurezza della somministrazione mediante nebulizzazione

MARIANGELA TOSCA[1], GIOVANNI A. ROSSI[1]

[1]Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova.

Pervenuto il 21 ottobre 2022. Accettato il 24 ottobre 2022.

Riassunto. L'avvento dai corticosteroidi per via inalatoria (inhaled corticosteroids - ICS) ha rivoluzionato la gestione dell'asma, rappresentando oggi il cardine del trattamento di questa condizione patologica. Questi farmaci, infatti, hanno ampiamente dimostrato di possedere un alto grado di efficacia e sicurezza. Il beclometasone dipropionato (BDP) è la prima molecola testata nei primi anni Settanta. Quando somministrato tramite nebulizzatori o inalatori pressurizzati predosati (pMDI), il BDP è risultato essere efficace nel ridurre la frequenza e la severità dei sintomi in pazienti asmatici, anche in quelli precedentemente trattati con corticosteroidi a basso dosaggio per via orale. Il farmaco è stato così prodotto per essere somministrato per nebulizzazione o tramite pMDI. I nebulizzatori sono uno strumento pratico ed efficiente nel somministrare farmaci per via inalatoria in pazienti con tutti i gradi di severità della malattia e appartenenti a tutte le età, ed è particolarmente utile in coloro che non sono in grado di utilizzare correttamente gli altri dispositivi inalatori. L'aerosolizzazione di BDP, quando generata da nebulizzatori pneumatici moderni, è in grado di erogare particelle con un valore mediano del diametro aerodinamico di massa (MMAD) di 2,9-3,7 µm. Questa caratteristica rende possibile la deposizione del farmaco a livello delle vie aeree di piccolo calibro, e riduce notevolmente la quota di farmaco depositata in orofaringe, migliorando la farmacocinetica di questa molecola. La presente rassegna si propone di analizzare i fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli ICS, valutando poi nel dettaglio le peculiarità del BDP somministrato mediante nebulizzazione.

Parole chiave. Asma, cortisonici per inalazione, farmacocinetica, nebulizzatori, terapia.

Beclomethasone dipropionate: efficacy and safety of the administration by nebulization.

Summary. The advent of inhaled corticosteroids (ICS) brought a revolution in the management of asthma, representing now the cornerstone in this pathological condition treatment. Indeed, these drugs have clearly shown to possess a high degree of both efficacy and safety. Beclomethasone dipropionate (BDP) is the first molecule tested in the early 1970s. When administered via nebulizers or pressurized metered-dose inhalers (pMDI), BDP was found to be effective in reducing the symptoms frequency and severity in asthmatic patients, even in those previously treated with low-dose oral corticosteroids. The drug was thus produced to be administered by nebulization or via pMDI. Nebulizers are a practical and efficient tool for administering inhaled drugs in patients of all degree of severity and belonging to all ages, but are especially useful for those unable to utilize other inhaler devices correctly. BDP aerosolization, when generated by modern pneumatic nebulizers, can deliver particles with a mass median aerodynamic diameter (MMAD) value of 2.9-3.7 µm. This ability allows the deposition of the drug in small caliber airways, and considerably reduces the amount of drug deposited in the oropharynx, thus improving this molecule pharmacokinetics. This review aims to analyze the factors influencing the efficacy and safety of ICS, evaluating in detail the characteristics of BDP administered by nebulization.

Key words. Asthma, inhaled corticosteroids, nebulizers, pharmacokynetics, therapy.

Introduzione

La somministrazione di farmaci per via inalatoria, impiegata per molti secoli, è stata sempre più utilizzata negli ultimi anni, sia per la disponibilità di molecole con attività specifica sulle vie aeree, sia per le numerose innovazioni tecnologiche[1]. Queste hanno aumentato l'efficienza delle tre categorie di dispositivi disponibili nella pratica clinica: gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate, gli inalatori di polvere secca e i nebulizzatori. La somministrazione di farmaci per via inalatoria rappresenta il cardine del trattamento farmacologico di numerose patologie dell'apparato respiratorio e, in particolare, di broncodilatatori e steroidi topici nell'asma bronchiale[2,3]. Le recenti linee guida internazionali hanno ribadito il concetto che l'asma è solitamente caratterizzato da un'infiammazione cronica delle vie aeree. Nei soggetti predisposti è l'infiammazione a provocare gli episodi ricorrenti di dispnea, l'ostruzione, spesso reversibile, del flusso aereo e l'iperreattività bronchiale, sintomi che caratterizzano questa malattia[4,5]. Poiché l'infiammazione è una componente precoce e persistente dell'asma, i corticosteroidi per inalazione (inhaled corticosteroids - ICS) sono universalmente riconosciuti essere i farmaci più efficaci per il trattamento a lungo termine dell'asma persistente[4,5]. Gli ICS riducono l'infiammazione delle

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

vie aeree, migliorando il controllo dei sintomi e riducendo le esacerbazioni, indipendentemente dall'età dei pazienti e dalla gravità dell'asma[4-11]. Il successo della gestione dell'asma con farmaci per via inalatoria dipende dall'attività del farmaco, dalle sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, a loro volta influenzate dall'efficienza del dispositivo utilizzato per l'erogazione[4,5,12,13]. La somministrazione degli ICS, e la loro successiva biodisponibilità sistemica, è influenzata dalle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola che, come vedremo, dipendono in maniera significativa anche dalle caratteristiche dell'aerosol prodotto dal dispositivo utilizzato per l'erogazione[4,12,13]. Le revisioni sistematiche sull'argomento concludono che non vi sono differenze significative di efficacia tra i sistemi di erogazione disponibili nella pratica clinica, a condizione però che il paziente utilizzi correttamente il dispositivo[14-17]. L'efficacia clinica degli ICS è condizionata però da alcuni limiti legati ai possibili effetti collaterali, dovuti alla biodisponibilità del farmaco. Per gli ICS, questi sono certamente meno frequenti e meno gravi, rispetto a quelli che si osservano con gli steroidi somministrati per via orale, ma possono limitare considerevolmente l'aderenza al trattamento, specie nei pazienti in età pediatrica, negli adolescenti e nelle persone anziane[4,13,18]. Pertanto, l'efficacia della terapia deve associarsi a un buon profilo di sicurezza[4,13,18]. Tra le varie molecole disponibili per il trattamento dell'asma, il beclometasone dipropionato (BDP) rappresenta una possibile "prima scelta" poiché questa molecola, che vanta un'esperienza di impiego pluridecennale, presenta un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza[18,19].

BDP per inalazione nell'asma: cenni storici

Il primo uso documentato della nebulizzazione di farmaci per l'asma risale al 1912, quando Ephraim usò l'adrenalina nel trattamento dell'asma acuto[20]. I corticosteroidi furono poi somministrati per la prima volta per inalazione negli anni '40, quando Robert Tiffeneau, un medico, farmacologo e fisiologo francese, dimostrò che l'utilizzo di idrocortisone nebulizzato era in grado di produrre lievi miglioramenti clinici nei pazienti con asma[21]. La successiva introduzione di corticosteroidi capaci di agire direttamente sulle vie aeree, con effetti sistemici minimi, ha portato a sostanziali miglioramenti nel trattamento aerosolico dell'asma[22]. Il BDP è stato il primo corticosteroide per via inalatoria testato agli inizi degli anni Settanta in pazienti con asma bronchiale. Somministrato mediante nebulizzatori o aerosol predosati in bombolette pressurizzate, il BDP si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi negli adulti e nei bambini con asma, anche in quelli precedentemente trattati con corticosteroidi orali a basso dosaggio[22-28].

Caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche del BDP

I profili di efficacia e sicurezza dell'ICS sono definiti dalle loro proprietà fisico-chimiche che influenzano i relativi profili farmacologici (PK) e farmacodinamici (PD)[29-31]. Le caratteristiche degli ICS che possono determinarne l'efficienza, la sicurezza e la tollerabilità sono: le dimensioni delle particelle erogate dal dispositivo, il tempo di persistenza del farmaco nelle vie aeree, il metabolismo epatico al primo passaggio e il metabolismo plasmatico, l'elevata affinità di legame al recettore dei glucocorticoidi della molecola e la sua lipofilia. Il beclometasone-17,21-dipropionato (17,21-BDP) è un corticosteroide clorurato sintetico che è stato ottenuto dall'esterificazione del beclometasone con l'acido propionico, per aumentarne la lipofilia[31]. Questa caratteristica è in grado di prolungare il tempo di ritenzione nelle vie aeree, permettendo così un rilascio lento e progressivo del farmaco, con conseguente maggiore durata d'azione[32]. La lipofilia facilita anche l'attraversamento del doppio strato lipidico della membrana cellulare, favorendo l'entrata del composto nella cellula e il legame ai recettori specifici intracitoplasmatici[32]. Il beclometasone possiede un alto grado di lipofilia (p=4,59 log) e un tempo di ritenzione polmonare di 9-15 ore[33,34]. Gli effetti farmacologici degli ICS sono mediati dall'affinità per i recettori dei glucocorticoidi: maggiore è l'affinità, maggiore è l'attività antinfiammatoria, ma anche il rischio di provocare effetti sistemici[29-31,33-35]. Il BDP possiede un'affinità recettoriale relativa (RRA) pari a 53, quando espressa rispetto al riferimento 100, il valore del desametasone. Tuttavia, dopo l'inalazione, il 95% della molecola viene idrolizzata dalle esterasi polmonari nel metabolita attivo, il monoestere beclometasone-17-monopropionato (17-BMP), che possiede una RRA di 1.345 (figura 1)[31,36]. Le esterasi che attivano il BDP in 17-BMP sono presenti in misura minore nell'orofaringe e nel fegato, rispetto ai polmoni, e questa caratteristica riduce la quota di farmaco attivo che viene assorbita[37]. L'attivazione specifica nel polmone migliora significativamente l'indice terapeutico del BDP, riducendo il rischio di effetti collaterali extrapolmonari e sistemici[32]. La stabilità del legame del 17-BMP ai recettori dei glucocorticoidi nel polmone umano è elevata: solo il 10% circa del 17-BMP viene idrolizzato entro due ore dalla erogazione a beclometasone (BOH), molecola che possiede una bassa RRA, pari a 0,9, mentre nelle ore successive la progressiva conversione del 17-BMP in BOH interessa più del 90% della dose inalata[31,33-36]. Poiché solo il farmaco libero da legami con le proteine plasmatiche può interagire con il recettore dei corticosteroidi, è importante tenere presente le concentrazioni plasmatiche del farmaco non legato alle proteine. I livelli plasmatici di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

BDP immodificato e libero sono trascurabili perché la quota di BDP ingerita, che viene assorbita a livello intestinale e che raggiunge la circolazione sanguigna, si lega fortemente alle proteine plasmatiche (87%). La ridotta quota libera ha poi comunque una emivita plasmatica breve (0,1-0,5 h) perché viene efficacemente convertita dal fegato e nel plasma nei metaboliti meno attivi beclometasone-21-monopropionato (21-BMP, RRA=0,9) e BOH che, grazie un valore elevato di clearance (150-230 l/h], vengono rapidamente eliminati con la bile (figura 1)[33]. L'alto indice terapeutico del BDP inalato deriva quindi dalla combinazione tra l'elevata potenza locale nel polmone e la rapida inattivazione metabolica del BDP e dei suoi metaboliti, in particolare del 17-BMP, quando questi raggiungono la circolazione sistemica[31,36]. Ciò può spiegare l'elevata efficacia e l'elevato profilo di tollerabilità osservato negli studi clinici.

Meccanismi d'azione del BDP

Gli ICS sono i farmaci più efficaci usati nell'asma per ridurre l'infiammazione delle vie aeree. Questo effetto è essenzialmente ottenuto tramite la down-regulation della sintesi delle proteine pro-infiammatorie, ma anche attraverso alcuni cambiamenti strutturali, come la diminuzione dell'aumentata vascolarizzazione della parete bronchiale osservabile nei pazienti con asma[32,33]. Le azioni degli ICS sono suddivise in azioni ritardate (che impiegano ore o giorni), mediate da meccanismi genomici necessari per modificare l'espressione proteica, e in azioni rapide (osservabili entro secondi o minuti), mediate dall'interazione con i recettori dei glucocorticoidi presenti principalmente nella membrana delle cellule, con meccanismi non genomici[33]. Le azioni genomiche sono mediate dai recettori intracellulari dei glucocorticoidi (GR), che alterano la trascrizione delle proteine attraverso il legame diretto con il DNA o, indirettamente, attraverso l'inattivazione dei fattori di trascrizione[37]. A livello cellulare, gli ICS riducono il numero e l'attivazione delle cellule pro-infiammatorie nelle vie aeree, e modulano le funzioni pro-infiammatorie delle cellule epiteliali bronchiali[38-40]. Nei pazienti con asma, il BDP è in grado di ridurre significativamente l'espressione delle citochine pro-infiammatorie, il numero e l'attivazione degli eosinofili, nonché l'iperreattività bronchiale

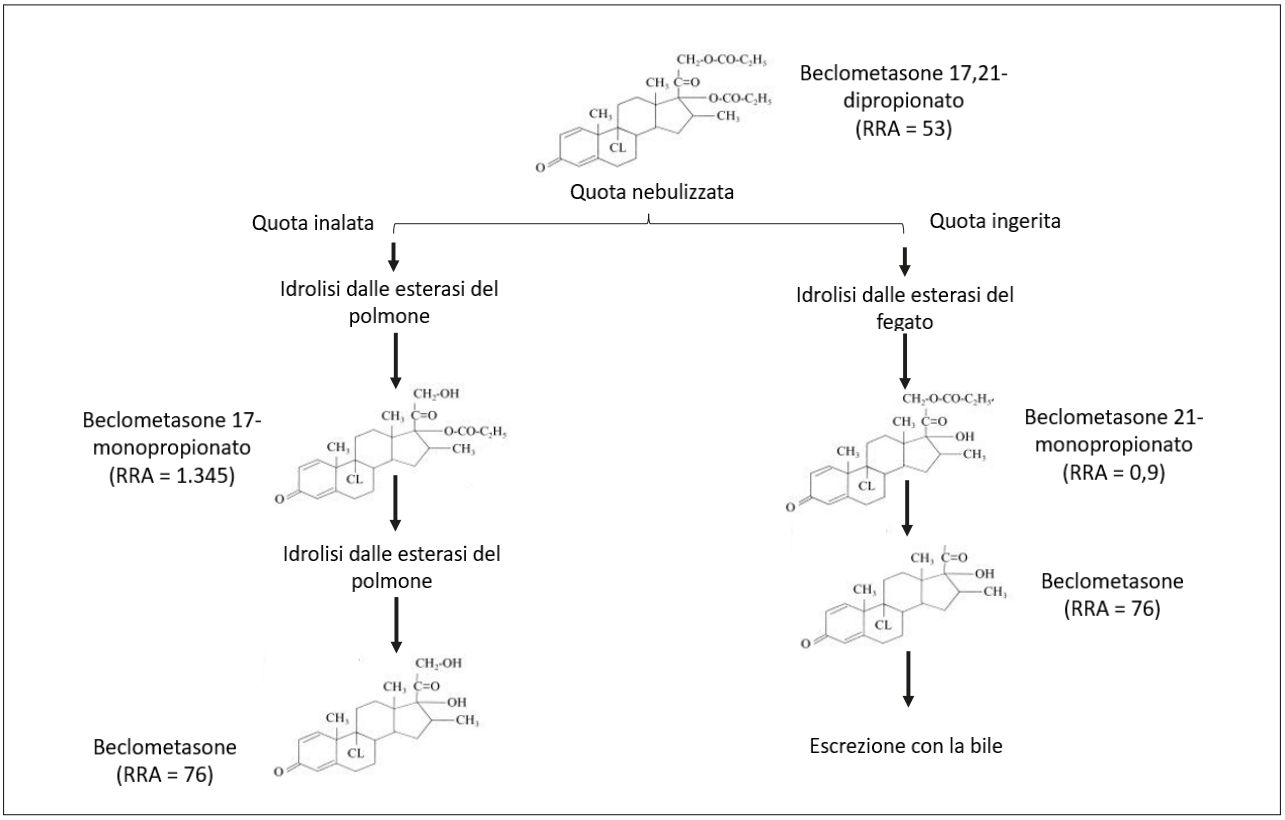


Figura 1. Il destino del beclometasone dipropionato (BDP) somministrato per inalazione e l'affinità recettoriale relativa (RRA) dei suoi metaboliti. Quando viene inalato, il 95% del BDP è rapidamente trasformato in beclometasone 17-monopropionato (17-BMP) dalle esterasi delle cellule presenti nei tessuti broncopolmonari. 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 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.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

all'istamina[41]. Le azioni non genomiche sono attivate dall'interazione specifica degli ICS con i GR presenti nella membrana cellulare e nel citoplasma, o con interazioni non specifiche con i doppi strati fosfolipidici delle membrane cellulari[32]. I GR legati alla membrana sono presenti nelle cellule mononucleate del sangue periferico e, a livello respiratorio, nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni e in altre cellule strutturali delle vie aeree[42]. È stato dimostrato che l'attivazione dei GR di membrana induce effetti rapidi sulle proprietà fisico-chimiche della membrana cellulare e, in particolare, inibisce l'assorbimento di noradrenalina da parte delle cellule muscolari lisce delle arterie bronchiali[43]. Gli IGS potenziano poi l'effetto fisiologico della noradrenalina, inibendone l'assorbimento presinaptico e/o postsinaptico e sovraregolano i recettori adrenergici postsinaptici[44]. Questi effetti sono in grado di aumentare la durata del segnale vasocostrittore indotto dalla noradrenalina, diminuendo il flusso sanguigno nelle vie aeree, come osservato in soggetti sani e asmatici dopo inalazione di corticosteroidi. Questa azione vasocostrittrice acuta è stata dimostrata anche dopo inalazione di BDP[45], mentre un'inibizione acuta della broncocostrizione è stata rilevata su fette di polmone equino esposte al leucotriene C4[46]. Gli effetti inibitori degli ICS sul processo di rimodellamento delle vie aeree sembrano manifestarsi solo con la terapia a lungo termine. Per esempio, un trattamento di 6 mesi con una dose giornaliera di 800 µg di BDP è stato in grado di ridurre il numero dei vasi sanguigni e dell'area vascolare nei pazienti con asma[47].

La somministrazione di farmaci per via inalatoria

Come già riportato, le revisioni sistematiche e gli studi clinici disponibili concludono che non vi è differenza significativa per quanto riguarda gli effetti clinici tra i diversi sistemi di somministrazione degli ICS, a condizione che il paziente utilizzi correttamente il dispositivo[14-17]. Infatti, il più recente documento GINA[4] conferma che, nella pratica clinica, la scelta del farmaco e del sistema di erogazione deve basarsi non solo sull'effetto ottenuto sul controllo dei sintomi, ma anche sulle preferenze del paziente e su considerazioni pratiche, che devono comprendere la capacità di utilizzare il sistema di erogazione e l'aderenza alla terapia. Il sistema di inalazione ideale dovrebbe essere di facile utilizzo per pazienti di qualsiasi età e nei vari stadi della malattia. L'erogatore dovrebbe poi essere in grado di generare particelle di dimensioni tali da consentire una distribuzione ottimale del farmaco nelle vie aeree, riducendo così al minimo la quantità depositata sull'orofaringe e poi ingerita[12-14]. La dimensione delle particelle di aerosol è generalmente indicata come diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD). Le particelle con un MMAD di 0,43-3,3 µm hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli, le particelle con un MMAD di 3,3-4,7 µm si depositano nelle vie aeree di medio-grosso calibro, trachea e bronchi, mentre le particelle con MMAD superiore a 5,8-10 µm si depositano prevalentemente nel rinofaringe (figura 2)[33,48]. Pertanto, per i farmaci antinfiammatori inalatori come gli ICS, la distribuzione delle particelle con un MMAD di 1-5 µm è indicata per il trattamento delle patologie delle vie aeree inferiori, mentre aerosol con MMAD superiori a 10 µm sono indicati per le patologie delle vie aeree superiori. La massima deposizione periferica si ottiene poi con una frequenza respiratoria attorno ai 12-14 atti/minuto[32,33,48] mentre, a parità di volume corrente, l'aumento della frequenza respiratoria determina un maggiore accumulo di particelle a livello dell'orofaringe e una minore deposizione distale del farmaco, come accade durante il pianto[49]. La deposizione di aerosol polmonare attraverso la respirazione nasale durante l'allattamento con una maschera dotata di ciuccio è simile a quella osservata nei neonati che respirano normalmente utilizzando una maschera convenzionale, e risulta paragonabile ai dati ottenuti nei modelli di respirazione nasale in un neonato[49,50].

I pMDI

Il BDP è disponibile in tre diverse formulazioni che permettono di erogare il farmaco con aerosol predosati in bombolette pressurizzate (pMDI), con inalatori di polvere (DPI) e con i nebulizzatori[15]. Nei pMDI il farmaco è contenuto in forma solubile o in sospensione in uno o più propellenti gassosi liquefatti e viene rilasciato attraverso un sistema che ne controlla il volume quan-

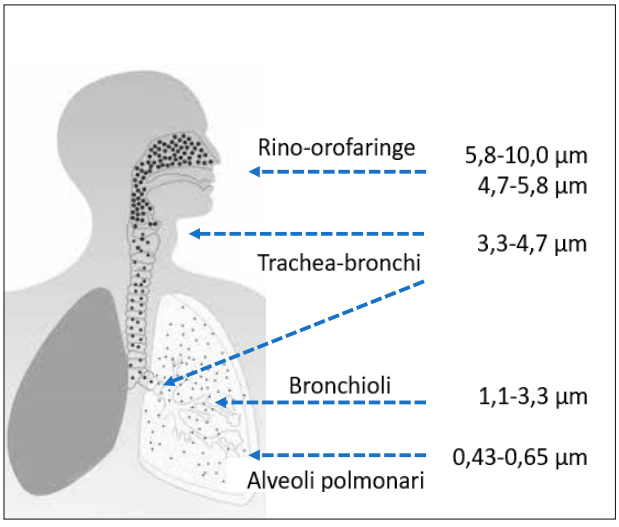


Figura 2. Le dimensioni delle particelle di un farmaco nebulizzato e la sua deposizione nel tratto respiratorio. Solo le particelle con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) <5 mm raggiungono le vie aeree inferiori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

do viene premuto l'erogatore[15,33]. A causa di problemi ambientali, il gas propellente usato in passato, il clorofluorocarburo (CFC), è stato sostituito con gli idrofluoroalcani (HFA). Nella formulazione HFA il BDP è in soluzione, anziché in sospensione, e il pMDI genera una "nube" contenente particelle di dimensioni minori che viene vaporizzata con una velocità ridotta, concedendo al paziente più tempo per coordinare l'attivazione dell'erogatore con l'atto inspiratorio, migliorando così la deposizione polmonare[33,51]. Uno dei principali limiti nell'uso dei pMDI è il coordinamento dell'attivazione dell'erogatore con l'inalazione. I pazienti, specie quelli in età pediatrica e gli anziani, possono anche avere difficoltà a usare correttamente l'erogatore, mentre la bassa temperatura dell'aerosol generato può causare l'interruzione dell'inalazione da parte del paziente quando la nube vaporizzata colpisce la parte posteriore del faringe ("effetto da freon freddo")[52]. Per superare questi limiti, sono stati progettati dei "distanziatori", o "camere di espansione" con valvola, che hanno lo scopo di ridurre l'elevata deposizione di farmaco nell'orofaringe, di eliminare l'effetto da freon freddo e di incrementare l'efficienza dell'erogatore, favorendo la coordinazione tra attivazione e inalazione[52]. Studi clinici hanno poi dimostrato la validità della riformulazione del BDP, usando l'HFA come propellente, che si traduce in una maggiore efficacia sul controllo dei sintomi nell'asma e nella tosse post-infettiva persistente[33]. Il controllo dei sintomi e il miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree sono stati ottenuti con basse dosi di HFA-BDP nei bambini e negli adulti con asma da lieve a moderato[53,54].

I nebulizzatori

Questi erogatori sono uno strumento pratico per somministrare farmaci per via inalatoria, specie a lattanti e bambini e, in generale, a pazienti non in grado di utilizzare correttamente gli altri dispositivi inalatori. Esistono tre tipi di nebulizzatori, classificati in base al meccanismo che consente di produrre la nebulizzazione: quelli pneumatici, quelli a ultrasuoni e quelli mesh. I nebulizzatori pneumatici a pistone sono formati da un compressore e da un'ampolla. Il compressore eroga un flusso d'aria che nell'ampolla viene forzato attraverso un piccolo orifizio, producendo così la nebulizzazione del farmaco. I compressori utilizzano le moderne ampolle nelle quali il flusso è incrementato dall'inspirazione, permettendo così di erogare circa il 70% del nebulizzato al paziente[55]. I nebulizzatori a ultrasuoni impiegano un vibratore piezoelettrico che genera vibrazioni ad alta frequenza (2-3 milioni al secondo). Queste, trasferite al farmaco, danno luogo alla nebulizzazione. I nebulizzatori mesh utilizzano un elemento vibrante che spinge il farmaco attraverso una sottile membrana contenente dei fori microscopici, generando così un aerosol composto da minuscole goccioline. In generale, i nebulizzatori a ultrasuoni e quelli mesh non riescono a nebulizzare efficacemente i farmaci in sospensione, come la maggior parte di quelli a base di cortisone[56,57]. Per questo motivo, la grande maggioranza degli studi effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza degli ICS si riferisce a dati ottenuti con la somministrazione tramite nebulizzatori pneumatici. Per quanto riguarda il BDP, la confezione per nebulizzazione multidose originale è stata sostituita in Italia nel 2003 con quella in fiale monodose sterili, senza conservanti. Il cambiamento si è reso necessario per conformarsi a una nuova linea guida sugli standard di produzione rilasciata dalla Food and Drug Administration (FDA) [CFR Part 200 [Docket No. 96N-0048] RIN 0910-AA88 Sterility Requirement for AqueousBased Drug Products for Oral Inhalation]. L'aerosolizzazione di BDP generata dai nebulizzatori pneumatici moderni è in grado di erogare particelle con un MMAD di 2,9-3,7 μm, facilitando così la deposizione a livello polmonare, e riducendo notevolmente la quota di farmaco depositato in orofaringe[58,59]. Anche nel più recente documento GINA[4] viene confermato che, non solo in età pediatrica ma anche negli adulti, il nebulizzatore con mascherina o con boccaglio è un'alternativa all'opzione preferita, rappresentata dal pMDI con spaziatore, da considerare dopo aver valutato la capacità del soggetto di coordinare l'attivazione con l'inalazione[4]. L'efficienza della nebulizzazione degli ICS dipende non solo dalle caratteristiche del nebulizzatore, ma anche da quelle della molecola. Questo è stato dimostrato da uno studio che ha valutato la presenza di eventuali differenze nella distribuzione granulometrica delle particelle <5 μm, prodotti da 4 nebulizzatori [Clenny (MEDEL), Turbo Boy/LC Plus (PARI), Nebula Nuovo/MB5 (MARKOS MEFAR) e Maxaer (ARTSANA) compressor/Sidestream (Medic-Aid Ltd.)][60]. Quando sono stati confrontati quattro ICS, si è visto che la percentuale di particelle nel range respirabile (<5 μm) era alta (>90%) per tutti i nebulizzatori quando si usavano BDP e budesonide (BUD), mentre questa efficienza si raggiungeva per flunisolide solo con Clenny e Maxaer e, per fluticasone (FP), solo con Clenny, Turbo Boy e Maxaer[60].

I vantaggi della nebulizzazione

I nebulizzatori non richiedono la coordinazione del paziente, non richiedono il controllo degli atti respiratori, sono efficaci durante la respirazione a volume corrente e, come vedremo, possono essere utilizzati anche in emergenza (figura 3). Inoltre, non usano propellenti e consentono di erogare alte dosi di corticosteroide, di somministrare contemporaneamente ossigeno supplementare e di trattare sia le vie aeree superiori sia quelle inferiori[15,16,61]. Con i nebulizzatori è anche possibile somministrare efficacemente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

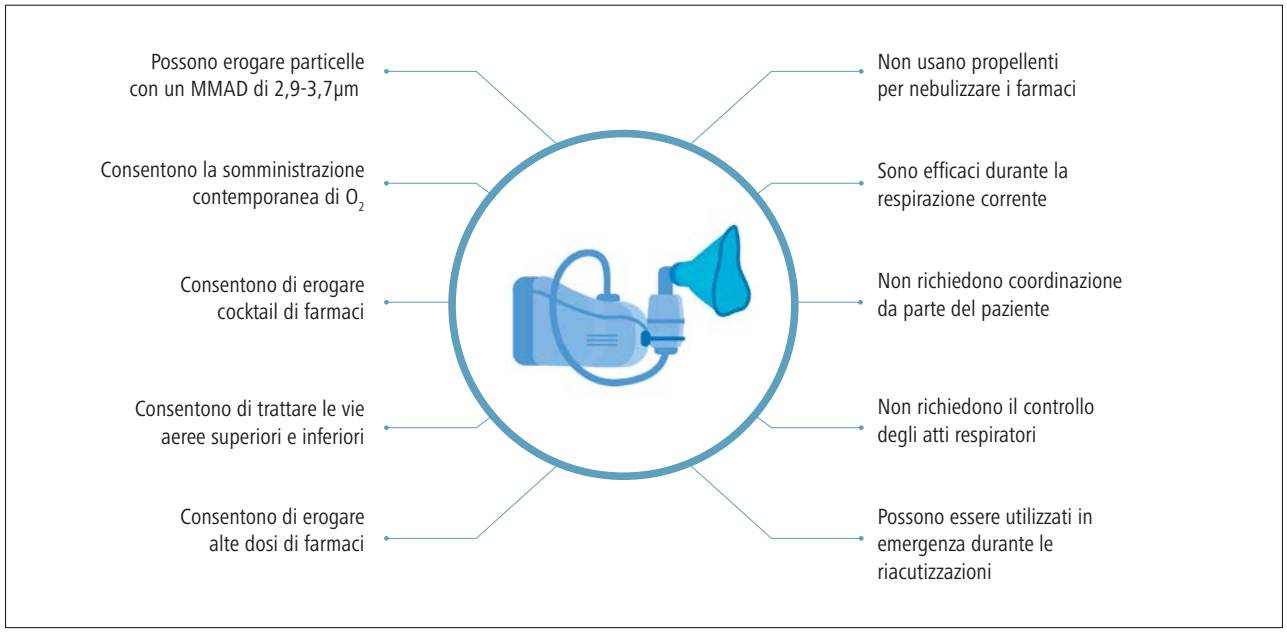


Figura 3. Caratteristiche e vantaggi della somministrazione di farmaci con nebulizzatori pneumatici.

cocktail di farmaci, come dimostrato da uno studio *in vitro*, effettuato per valutare le conseguenze della miscelazione di farmaci sulla quantità e le caratteristiche dell'aerosol generato. Sono state utilizzate due differenti ampolle (SideStream e VentStream-Pro) e due miscele di farmaci (beclometasone + salbutamolo + ipratropio e BUD + albuterolo + ipratropio)[62]. Con SideStream, ma solo saltuariamente con VentStream-Pro, la miscelazione tendeva a ridurre la nebulizzazione di farmaci e ad aumentare il MMAD, ma l'entità della nebulizzazione rimaneva sempre soddisfacente e i valori di MMAD rientravano nell'intervallo respirabile. Come tutti gli erogatori, anche i nebulizzatori presentano svantaggi e vantaggi[15]. Tuttavia, gli svantaggi precedentemente segnalati (essere ingombranti e difficili da trasportare, richiedere parecchio tempo per l'erogazione dei farmaci, necessitare di una fonte di energia elettrica, essere rumorosi e scarsamente efficienti) sono stati superati dai moderni apparecchi. Grazie alle caratteristiche dei nebulizzatori di nuova generazione, più efficienti, più silenziosi e più veloci nella somministrazione dei farmaci, l'uso di questi dispositivi sta diventando sempre più comune nella pratica clinica[20,63]. Per la facilità di impiego, una migliore compliance può essere ottenuta con la terapia nebulizzata rispetto a quella osservabile dopo prescrizione di un regime terapeutico comprendente l'uso di diversi pMDI, specie in età pediatrica[64]. Un recente studio osservazionale[65] ha rilevato che, in bambini valutati al pronto soccorso, gli ICS nebulizzati avevano ridotto del 53% il rischio di ospedalizzazione ricorrente. In uno studio effettuato in Cina[66], sono state valutate le risposte a un questionario con 17 domande relative alla terapia nebulizzata, inviato a 1.328 ospedali o cliniche di tre livelli: terziario, secondario e primario. Si è constatato che la terapia nebulizzata era stata utilizzata nel 91,1% degli ospedali e, in particolare, nel 68,8% e nel 41,5% rispettivamente per il trattamento dell'asma e della BPCO. Nell'86,5% dei questionari veniva affermato che la terapia nebulizzata poteva essere utilizzata per i pazienti con esacerbazione acuta, e nel 27,5% anche per il trattamento di pazienti in condizioni stabili. I farmaci più comunemente utilizzati erano i broncodilatatori a breve durata d'azione, seguiti da corticosteroidi, mucolitici e antibiotici. In una revisione sistematica e in una meta-analisi[67] sono stati esaminati 89 studi randomizzati, pubblicati dal gennaio 1996 al marzo 2008. Lo scopo era di confrontare l'efficacia degli ICS somministrati per un minimo di 4 settimane a neonati e bambini in età prescolare con dispnea o asma ricorrenti. I bambini trattati con ICS (>38% con nebulizzatore) avevano avuto un numero significativamente inferiore di episodi di respiro sibilante, di riacutizzazione dell'asma, un minore uso di salbutamolo al bisogno (*pro re nata* - prn) e un miglioramento clinico e funzionale maggiore, rispetto a quelli trattati con placebo. L'effetto era più significativo nei soggetti con una diagnosi di asma rispetto a quelli con diagnosi di respiro sibilante, ma era indipendente dall'età (neonati rispetto ai bambini), dalla condizione atopica, dal tipo di corticosteroide prescritto e dalla modalità di somministrazione (pMDI rispetto a nebulizzatore). Anche negli Stati Uniti l'uso dei nebulizzatori sembra essere comune nella pratica clinica. Nel pronto soccorso pediatrico dell'Albert Einstein College of Me-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

dicine di New York è stata compiuta un'indagine su 220 pazienti di età compresa tra 4 e 18 anni valutati per una riacutizzazione dell'asma, per stabilire il trattamento a loro prescritto a domicilio[68]. Il 47,3% dei pazienti aveva utilizzato sia nebulizzatori sia pMDI con distanziatore, l'8,1% solo pMDI con distanziatore il 44,5% solo nebulizzatore. L'uso dei nebulizzatori nelle riacutizzazioni dell'asma sembra essere diffuso anche in Finlandia, come dimostrato da un'indagine trasversale condotta in unità di pronto soccorso pediatrico, situate in comuni finlandesi con più di 10.000 abitanti. È emerso che oltre il 50% delle unità che avevano risposto ai questionari utilizzava i nebulizzatori per il trattamento di bambini in età prescolare con respiro sibilante[69]. Per confrontare l'efficacia dei pMDI con distanziatore rispetto ai nebulizzatori, per la somministrazione di β_2-agonisti nell'asma acuto, sono stati esaminati i dati relativi a 1.897 bambini e 729 adulti, riportati in 33 studi, condotti in pronto soccorso o su pazienti ricoverati con asma acuto[70]. Il sistema di somministrazione dei β_2-agonisti non ha modificato significativamente i tassi di ricovero ospedaliero, né tra gli adulti né tra i bambini. Il picco di flusso espiratorio (PEFR) e il volume espiratorio forzato al secondo (FEV_1) erano simili per i due metodi di erogazione. In conclusione, la somministrazione tramite nebulizzatore ha prodotto risultati che non erano significativamente inferiori a quelli ottenuti con gli MDI con distanziatore negli adulti o nei bambini. Un tema oggi di particolare attenzione è l'impatto sull'ambiente che possono avere le procedure sanitarie. Sotto questo aspetto è intuitivo che i nebulizzatori, non contenendo propellenti che possono danneggiare l'atmosfera, risultano meno dannosi per l'ambiente rispetto ai pMDI[71]. L'impatto sull'ambiente di un prodotto può essere accuratamente studiato attraverso una analisi sistematica che consideri gli effetti sull'ambiente dei suoi componenti durante tutto il ciclo di vita (life cycle assessment - LCA), dall'estrazione delle materie prime, alla produzione, al trasporto e distribuzione, sino allo smaltimento finale[72]. Uno studio comparativo[72] di un nebulizzatore rispetto a un pMDI HFC-134a ha rilevato che l'impronta di carbonio del nebulizzatore è significativamente inferiore.

L'efficacia del BDP nebulizzato

L'efficacia antinfiammatoria a livello bronchiale di 800 µg di BDP, somministrati due volte al giorno mediante nebulizzazione, è stata valutata in uno studio[73] condotto in 40 bambini con asma e concomitante rinite allergica. Lo studio, controllato in doppio cieco verso placebo, ha evidenziato che l'ossido nitrico esalato, misurato a livello orale, era significativamente ridotto ($p<0,001$) nel gruppo trattato con BPD, mentre non risultava modificato nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con BDP si è inoltre registrato un miglioramento significativo della tosse ($p<0,02$), della difficoltà respiratoria ($p<0,04$), dello wheezing ($p<0,003$) e dei disturbi del sonno ($p<0,003$) (figura 4).

La biodisponibilità e gli effetti sistemici del BDP nebulizzato sono stati valutati in uno studio[74] che ha coinvolto 12 volontari sani ai quali sono stati somministrati 1.600 µg di BDP tramite pMDI o 1.600 µg e 3.200 µg tramite un nebulizzatore Pari Boy e una ampolla LC plus (Pari Turbo Boy). I risultati hanno dimostrato che 1.600 µg di BDP somministrati tramite pMDI e 3.200 µg di BDP nebulizzato erano equivalenti in termini di esposizione sistemica a 17-BMP e di effetti sulla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con il BDP nebulizzato che risultava essere potenzialmente dotato di una attività più prolungata. L'efficacia clinica di BDP nebulizzato è stata anche analizzata in 13 studi che hanno incluso 1.250 pazienti, 394 adulti e 856 neonati e bambini di età ≥2 mesi. Tre studi clinici hanno

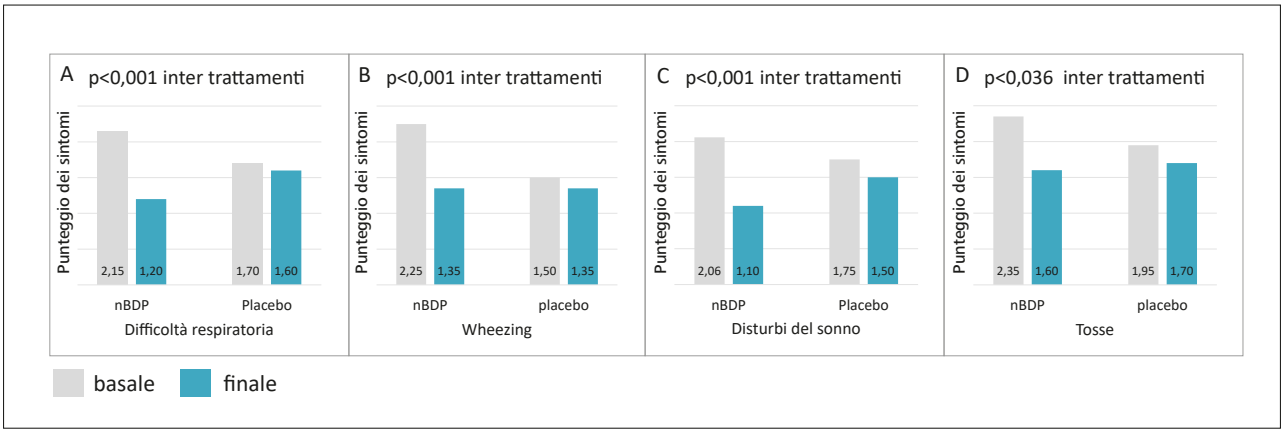


Figura 4. Effetti della somministrazione di BDP 800 µg, nebulizzato due volte al giorno, in 40 bambini con asma allergico intermittente e rinite allergica. I dati sono espressi come medie; nBDP= beclometasone dipropionato per nebulizzazione. Test ANCOVA: valori di riferimento al basale come covariata. *Modificata da*: Profita et al.[73].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

mostrato che BDP nebulizzato, alla dose di 300-800 μg al giorno, manteneva la funzionalità polmonare e migliorava i sintomi in 156 bambini asmatici, con un profilo di tollerabilità generalmente favorevole[75-79]. Uno di questi studi[75], condotto su 65 bambini asmatici, ha dimostrato come due diversi schemi terapeutici che comprendevano BDP nebulizzato 800 μg una volta al giorno o 400 μg due volte al giorno, per 12 settimane, fossero ugualmente efficaci nel migliorare la funzione polmonare e i sintomi dell'asma, con un buon profilo di tollerabilità. La monosomministrazione giornaliera di BDP tramite pMDI o nebulizzatore o spray nasale è risultata essere efficace rispettivamente in adulti con asma bronchiale[78], con rinite allergica e con rinosinusite cronica allergica e non allergica[79,80]. In uno studio su lattanti[81], di età compresa tra 7 e 12 mesi, con wheezing ricorrente durante infezioni delle alte vie (URTI), reclutati a livello ambulatoriale, il trattamento con 400 μg di BDP nebulizzato, tre volte al giorno, per 5 giorni, era stato iniziato al primo segno di URTI, prima dell'insorgenza di qualsiasi segno di coinvolgimento delle basse vie. Rispetto al gruppo di controllo, un minore numero di lattanti trattati con BDP nebulizzato aveva manifestato wheezing, attacchi acuti di dispnea, necessità di essere valutati al pronto soccorso. Non sono stati segnalati eventi avversi. In un altro studio[82], bambini di età compresa tra i 6 e i 24 mesi, con episodi ostruttivi ricorrenti dopo un episodio di bronchiolite, erano stati trattati con BDP nebulizzato 100 μg o placebo, quattro volte al dì, per le prime due settimane, e poi due volte al dì per le restanti sei settimane. Rispetto al gruppo placebo, i bambini appartenenti al gruppo trattato con BDP avevano un numero significativamente ridotto di affezioni respiratorie sintomatiche e meno episodi di wheezing durante un periodo di follow-up di un anno. Infine, è stato anche dimostrato che il trattamento prn con BDP nebulizzato può essere efficace del trattamento di bambini in età prescolare con wheezing ricorrente[83]. Rispetto al solo salbutamolo nebulizzato prn, la nebulizzazione regolare, due volte al giorno, con BDP 400 μg più salbutamolo prn si associava a un aumento significativo della percentuale di giorni senza sintomi, l'outcome primario dello studio. Tuttavia la combinazione BDP/salbutamolo prn non era differente rispetto al trattamento regolare con BDP nebulizzato per l'outcome primario e anche per altri outocome secondari, come i *symptom scores*, l'uso di salbutamolo prn e la frequenza delle riacutizzazioni. Pertanto, se l'uso regolare di ICS continua a essere il trattamento più efficace per il respiro sibilante frequente nei bambini in età prescolare, la combinazione broncodilatatore/glucocorticoidi prn può essere un'opzione alternativa. In un'analisi *post hoc*[84] di questo studio è stato valutato l'effetto a breve termine del trattamento con BDP 400 μg più salbutamolo prn. Rispetto al solo salbutamolo nebulizzato prn, il trattamento regolare per una settimana con BDP più salbutamolo prn è risultato essere efficace nell'aumentare la percentuale di giorni senza sintomi, e nel migliorare la tosse in bambini con respiro sibilante, fornendo un razionale clinico per l'uso a breve termine di ICS prn. Infine, il BDP nebulizzato è efficace quanto il BDP somministrato con pMDI più distanziatore nei bambini e negli adulti con asma bronchiale intermittente e anche moderato-grave[85,86]. In uno studio multicentrico effettuato su 151 bambini di età compresa tra 6 e 16 anni con asma moderato-grave, il trattamento di 4 settimane con BDP nebulizzato 800 μg, due volte al giorno, o con BDP 400 μg due volte al giorno somministrato con pMDI più distanziatore erano ugualmente efficaci nel ridurre l'ostruzione bronchiale, il punteggio dei sintomi e l'uso di salbutamolo prn[85]. Per valutare gli effetti farmacodinamici e la sicurezza del BDP nebulizzato o pMDI, 40 pazienti, di età compresa tra 18 e 60 anni, con asma bronchiale intermittente erano stati randomizzati a uno dei quattro gruppi di trattamento per 3 settimane: BDP nebulizzato 1.600 μg al giorno, BDP nebulizzato 3.200 μg al giorno, BDP pMDI 800 μg al giorno più distanziatore o placebo[86]. Rispetto al placebo, effetti positivi e paragonabili erano stati osservati per tutti i gruppi di trattamento attivo sull'endpoint primario, il FEV_1 in risposta al test di provocazione bronchiale con metacolina, per altri parametri, inclusi FEV_1 e il PEFR. Infine, uno studio[87] condotto in 124 adulti (di età compresa tra 18 e 70 anni), con asma da moderato-grave, ha evidenziato che il trattamento di 12 settimane con BDP nebulizzato 1.500-2.000 μg o con BDP 750-1.000 μg somministrato con pMDI più distanziatore due volte al dì era ugualmente efficace nel migliorare la funzione respiratoria. L'efficacia della somministrazione aerosolica è stata anche confermata in studi in cui il trattamento con BDP è stato confrontato con quello con altri steroidi somministrati mediante nebulizzazione. In uno studio[88] di 14 settimane, 130 pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e 6 anni), con asma grave persistente, erano stati trattati con BDP 800 μg al giorno o BUD 750 μg al giorno, somministrati mediante nebulizzazione. I risultati sono stati comparabili in termini di efficacia clinica su tutti i parametri (riduzione delle riacutizzazioni globali, del numero di notti con respiro sibilante e del numero di giorni con assunzione di steroidi per via orale). In uno studio simile[89], 127 pazienti pediatrici di età maggiore, compresa tra i 6 e i 14 anni, e con diagnosi di asma persistente da lieve a moderato, erano stati trattati per 4 settimane con BDP 800 μg al giorno o BUD 1.000 μg al giorno, somministrati mediante nebulizzazione. I miglioramenti della funzione respiratoria e dell'uso del salbutamolo prn era simile nei due gruppi e solo 4 pazienti nel gruppo BDP e 2 nel gruppo BUD avevano riportato eventi avversi, da lievi a moderati, mai tali da richiedere la sospensione dei trattamenti. Per confrontare l'efficacia e la sicurezza di due molecole nella popolazione adulta, 205 pazienti, di età compresa tra 18 e 65 anni, con asma persistente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

moderato sono stati trattati per 12 settimane con BDP 2.400 µg al giorno o FP 2.000 µg al giorno somministrati mediante nebulizzazione[90]. I due trattamenti erano stati ugualmente efficaci e ben tollerati. Su un totale di 205 pazienti, 23 e 32 pazienti nei gruppi BDP e FP avevano riportato eventi avversi durante il periodo di trattamento, e questi erano generalmente lievi.

Profilo di sicurezza del BDP nebulizzato

Come con tutti gli ICS nebulizzati, anche per il BDP la quota di farmaco assorbita dal polmone e quella ingerita sono in grado di determinare un certo grado di biodisponibilità, anche se relativamente limitata, con potenziali effetti sistemici. Questi effetti, che si possono manifestare con trattamenti a lungo termine, con alti dosaggi, con tutti gli ICS nebulizzati, comprendono la soppressione surrenale, la fragilità capillare, il ritardo della crescita, la ridotta densità minerale ossea, la cataratta e il glaucoma[91]. Esistono differenze marcate nei profili di sicurezza dei vari ICS e il rischio di effetti avversi sistemici dipende dal dosaggio e dalla potenza della molecola, dal dispositivo di inalazione utilizzato, dalla biodisponibilità sistemica, dal metabolismo epatico al primo passaggio e dall'emivita plasmatica della frazione assorbita dai polmoni e dall'intestino[15,91]. Il BDP per via inalatoria è in uso clinico da più di 35 anni, e in tutti gli studi pubblicati risulta essere generalmente ben tollerato[15]. Essendo un profarmaco, il BDP presenta una buona tollerabilità locale, e si associa raramente a candidiasi orofaringea, che solo eccezionalmente richiede trattamento, a disfonia e a faringodinia, gli effetti collaterali avversi più comunemente indotti dagli ICS[15,35,60]. Anche gli studi clinici condotti su pazienti pediatrici rivelano che la formulazione nebulizzata, oltre a essere efficace, è generalmente ben tollerata[72-74,78,83-88]. Gli effetti indotti dal BDP nebulizzato erano generalmente rari, di gravità lieve o moderata, tanto che solo pochi pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di effetti avversi. Uno studio in bambini asmatici di età compresa tra 12 e 26 mesi ha dimostrato che il trattamento con BDP aerosolizzato per 12 mesi non ha avuto effetti sulla funzione surrenale, non modificando la risposta del cortisolo sierico alla corticotropina (ACTH) somministrata per via endovenosa[92]. Un simile studio[93] in bambini asmatici di età compresa tra 20 mesi e 5-6 anni (3-6 anni di media) ha rivelato che con BDP nebulizzato, 300 µg al giorno per 6 mesi, la favorevole risposta clinica non si associava ad alcun effetto significativo sull'aumento fisiologico dell'altezza e sull'incremento del peso corporeo. Una meta-analisi[94] di 21 studi che includevano 810 pazienti pediatrici con asma non ha rilevato alcuna evidenza che, nei bambini e negli adolescenti, la terapia con BDP fosse statisticamente associata a un decremento della crescita, anche quando il farmaco veniva somministrato tramite nebulizzatore o pMDI ad alte dosi, con trattamenti di lunga durata e a pazienti con asma più severo. Un'analisi accurata dei dati di questa meta-analisi[88] ha dimostrato che il rallentamento della crescita poteva essere leggermente più probabile nei pazienti con più di 11 anni di età, un effetto che potrebbe essere giustificato dal ritardo con cui si sviluppa la pubertà, fenomeno comunemente osservato nei bambini con asma (indipendente da terapia farmacologica), rispetto ai coetanei non asmatici. Il risultato di questa meta-analisi è che la terapia BDP ha mostrato una tendenza moderatamente significativa a essere associata con il raggiungimento di una statura normale[94]. Il BDP nebulizzato è anche ben tollerato negli adulti, una popolazione nella quale il BDP nebulizzato ha dimostrato un profilo di tollerabilità simile a quello del BDP somministrato tramite pMDI più distanziatore, senza che siano stati riportati effetti significativi sui livelli di cortisolo plasmatico in nessuno dei gruppi attivi[86,87,90]. La buona tollerabilità è anche confermata in studi in cui il trattamento con BDP è stato confrontato con altri steroidi, BUD e FP, somministrati mediante nebulizzazione a pazienti pediatrici e adulti[88-91]. Dal punto di vista delle interazioni il BDP è meno dipendente dal metabolismo del CYP3A, rispetto ad altri corticosteroidi e generalmente le interazioni sono da considerarsi improbabili. Esiste tuttavia la possibilità di effetti sistemici con l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A (per es., ritonavir, cobicistat) (EMA/PRAC/700135/2016).

Conclusioni

Come sottolineato in diverse importanti linee guida gli ICS rimangono il cardine per il trattamento per l'asma cronica persistente. I progressi tecnologici degli ultimi decenni hanno migliorato sensibilmente le prestazioni dei dispositivi di inalazione, aumentandone l'efficacia clinica. Per quanto riguarda i nebulizzatori, i più recenti dispositivi, compressori e ampolle, hanno permesso di aumentare la quota di farmaco depositata nelle vie aeree, riducendo il tempo di erogazione: poiché sono più silenziosi e portatili rispetto ai loro predecessori, mantengono un ruolo chiave nella gestione dell'asma. La nebulizzazione è un mezzo conveniente per la somministrazione di ICS, specie in pazienti che riescono a utilizzare meglio questi dispositivi rispetto ai pMDI e DPI. Tra i farmaci disponibili, il BDP nebulizzato ha dimostrato di possedere un profilo di efficacia e tollerabilità, che lo rende una valida opzione terapeutica sia per pazienti in età pediatrica sia per pazienti in età adulta.

Conflitto di interessi: M.T. ha effettuato collaborazioni con Glaxo e Stallergenes; G.A.R. ha avuti fonti di finanziamento e rapporti con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario (intesi come supporti per ricerche o consulenze scientifiche): OM Pharma, Ethos, AbbVie, Nóos.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

Bibliografia

1. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. Lancet 2011; 377: 1032-45.
2. Takizawa H. Recent development of drug delivery systems for the treatment of asthma and related disorders. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2009; 3: 232-9.
3. Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. Curr Drug Deliv 2009; 6: 38-49.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2022. Disponibile su: https://www.ginasthma.org/reports [ultimo accesso 24 ottobre 2022].
5. National Institutes of Health. Clinical Practice Guidelines. Expert Panel Report 2. Guidelines fix the Diagnosis and Management of Asthma. Maryland: National Institutes of Health, 1997; Publication no 97-405.
6. Barnes PJ. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S427-33.
7. Bousquet J, Delacourt C. Introduction. Nebulized beclometasone dipropionate therapy in asthma. Respir Med 2003; 97 Suppl B: S1-4.
8. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 1815-27.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a b_2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised double-blind, parallel-group controlled trial. J Allergy Clin lmmunol 1992; 90: 32-42.
10. Djukanovic R, Wilson TW, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 669-74.
11. Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma. Chest 2002; 121: 1414-20.
12. Borghardt JM, Kloft C, Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. Can Respir J 2018; 2018: 2732017.
13. Rossi GA, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20: 23-35.
14. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. Respir Care 2005; 50: 367-82.
15. Nicolini G, Cremonesi G. Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. Pul Pharmacol Ther 2010; 23: 145-55.
16. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005; 127: 335-71.
17. Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. Respir Care 2012; 57: 1161-74.
18. Spangler DL. The role of inhaled corticosteroids in asthma treatment: a health economic perspective. Am J Manag Care 2012; 18: S35-9.
19. Davies B. A comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in the treatment of asthma. Br J Clin Pract 1993; 47: 87-93.
20. Nelsen NA. Treatment of asthmatic attacks by inhalation of adrenaline. Lancet 1936; 228: 846-9.
21. Tiffeneau R. Le traitment de l'asthme par les aerosols bronchodilatateurs. Paris Med 1943; 7: 46-8.
22. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J 2006; 15: 326-31.
23. 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.
24. Clark JJH. Effects of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. Lancet 1972; 11: 1361.
25. 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.
26. Dickson W, Hall CE, Ellis M, Horrocks RK. Beclomethasone dipropionate aerosol in childhood asthma. Arch Dis Child 1973; 48: 671.
27. 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.
28. 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.
29. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. Respir Med 1997; 91(Suppl. A): 22-8.
30. 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.
31. Wurthwein G, Rohdewald P. Activation of beclomethasone dipropionate by hydrolysis to beclomethasone-17-monopropionate. Biopharm Drug Dispos 1990; 11: 381-94.
32. Hossny E, Rosario N, Lee BW, et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. World Allergy Organ J 2016; 9: 26.
33. Capristo C, Rossi GA. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate HFA. Recenti Prog Med 2017: 108: S1-S11.
34. 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.
35. Braido F, Corsico AG, Paleari D, Piraino A, Cavalieri L, Scichilone N. Why small particle fixed dose triple therapy? An excursus from COPD pathology to pharmacological treatment evolution. Ther Adv Respir Dis 2022; 16: 17534666211066063.
36. Foe K, Brown KF, Seale JP. Comparative kinetics of metabolism of beclomethasone propionate esters in human lung homogenates and plasma. J Pharm Sci 2000; 89: 1143-50.
37. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. Eur J Pharmacol 2004; 500: 51-62.
38. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation. Br J Pharmacol 2006; 148: 245-54.
39. Bacci E, Di Franco A, Bartoli ML, et al. Comparison of anti-inflammatory and clinical effects of beclomethasone dipropionate and salmeterol in moderate asthma. Eur Respir J 2002; 20: 66-72.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

40. Schwiebert LM, Stellato C, Schleimer RP. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: S16-9.
41. Wang JH, Trigg CJ, Devalia JL, Jordan S, Davies RJ. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on expression of proinflammatory cytokines and activated eosinophils in the bronchial epithelium of patients with mild asthma. J Allergy Clin Immunol 1994; 94 (6 Pt 1): 1025-34.
42. Horvath G, Wanner A. Molecular targets for steroids in airway vascular smooth muscle. Arch Physiol Biochem 2003; 111: 341-4.
43. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 25: 500-6.
44. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 918-21.
45. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. Eur Respir J 2003; 21: 989-93.
46. Fugazzola M, Barton AK, Niedorf F, Kietzmann M, Ohnesorge B. Non-genomic action of beclomethasone dipropionate on bronchoconstriction caused by leukotriene C4 in precision cut lung slices in the horse. BMC Vet Res 2012; 8: 160.
47. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J, Aoike N. Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchial mucosa in patients with asthma. Clin Exp Allergy 2001; 31: 722-30.
48. Schüepp KG, Straub D, Möller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. J Aerosol Med 2004; 17: 153-6.
49. Amirav I, Luder A, Chleechel A, Newhouse MT, Gorenberg M. Lung aerosol deposition in suckling infants. Arch Dis Child 2012; 97: 497-501.
50. Kwok PC, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory diseases. Adv Drug Deliv Rev 2014; 73: 83-8.
51. Woodcock A, Acerbi D, Poli G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. Respir Med 2002; 96 Suppl D: S9-15.
52. Thorsson L, Geller D. Factors guiding the choice of delivery device for inhaled corticosteroids in the long-term management of stable asthma and COPD: focus on budesonide. Respir Med 2005; 99: 836-49.
53. 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.
54. 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.
55. Newman SP, Pitcairn GR, Hooper G, Knoch M. Efficient drug delivery to the lungs from a continuously operated open-vent nebulizer and low-pressure compressor system. Eur Respir J 1994; 7: 1177-81.
56. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. J Aerosol Med 1999; 12: 47-53.
57. Tezuka J, Motomura C, Ikei J, et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension nebulization by mesh nebulizer in Japanese infants and young children with bronchial asthma in 12-week, randomised, open study. Arerugi 2008; 57: 1034-42.
58. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric Respir Care 2004; 49: 174-9.
59. Barnes NC. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. Prim Care Respir J 2007; 16: 149-54.
60. Terzano C, Petroianni A, Parola D, Ricci A. Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007; 11: 225-37.
61. Ciprandi G, Rossi GA. The topical treatment of allergic and vasomotor rhinitis: the role of beclomethasone dipropionate. Recenti Prog Med 2014; 105: 420-8.
62. Melani AS. Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide. Respir Care 2011; 56: 319-26.
63. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Ther Clin Risk Manag 2019; 15: 461-72.
64. Brownlee KG. A rationale for the use of nebulized steroids in children. Eur Respir Rev 1997; 7: 177-9.
65. McLaughlin T, Leibman C, Patel P, Camargo Jr CA. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1319-28.
66. Zhu Z, Zheng J, Wu Z, Xie Y, Gao Y, Zhong L, Jiang M. Clinical practice of nebulized therapy in China: a national questionnaire survey. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27: 386-91.
67. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2009; 123: e519-25.
68. Tay ET, Needleman JP, Avner JR. Nebulizer and spacer device maintenance in children with asthma. J Asthma 2009; 46: 153-5.
69. Csonka P, Tapiainen T, Mäkelä MJ, Lehtimäki L. Heterogeneity of emergency treatment practices in wheezing preschool children. Acta Paediatr 2021; 110: 2448-54.
70. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(9): CD000052.
71. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. Respir Care 2005; 50: 1313-21.
72. Woodcock A, Beeh KM, Sagara H, et al. The environmental impact of inhaled therapy: making informed treatment choices. Eur Respir J 2022; 60: 2102106.
73. Profita M, Riccobono L, Bonanno A, et al. Effect of nebulized beclomethasone on airway inflammation and clinical status of children with allergic asthma and rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int Arch Allergy Immunol 2013; 161: 53-64.
74. Poli G, Acerbi D. Comparison of the bioavailability and systemic effects of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler after single-dose administration in healthy male volunteers. Respir Med 2003; 97(Suppl. B): S5-9.
75. 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.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.146.152.99 Mon, 29 Apr 2024, 13:34:36

76. Pedersen W, Prahl P. Jet-nebulized beclomethasone dipropionate in the management of bronchial asthma. Topical steroids for asthmatic children younger than 4 years. Allergy 1987; 42: 272-5.
77. Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. Arch Dis Child 1986; 61: 270-3.
78. Tatsis G, Kotsifas K, Filaditaki V, Makrantoni G, Boulia S. Efficacy of beclomethasone dipropionate HFA 200 microg once daily in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. J Int Med Res 2007; 35: 361-73.
79. Chervinsky P. Clinical review of once-daily beclomethasone dipropionate for seasonal allergic rhinitis. Clin Ther 1996; 18: 790-6.
80. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, et al. Comparison of once- versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260: 135-40.
81. Ghirga G, Ghirga P, Fagioli S, Colaiacomo M. Intermittent treatment with high dose nebulized beclomethasone for recurrent wheezing in infants due to upper respiratory tract infection. Minerva Pediatr 2002; 54: 217-20.
82. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. Arch Dis Child 1988; 63: 1428-33.
83. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al.; BEclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy 2009; 64: 1463-71.
84. Papi A, Nicolini G, Boner AL, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children. Ital J Pediatr 2011; 37: 39.
85. Bisca N, Cernatescu I, Dragomir D, Iacomi A, Mirceau M, Orascanu D. Comparison of the efficacy and safety of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered dose inhaler in paediatric patients with moderate to severe exacerbation of asthma. Respir Med 2003; 97 (Suppl. B): S15-20.
86. Bousquet J, Meziane H, Chanez P, Mueser M, Umile A. The response of two different dosages of beclometasone dipropionate suspension for nebulization versus a standard dose of beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler on bronchoprovocation testing in adults with asthma. Respir Med 2003; 97 (Suppl. B): S11-4.
87. Grzelewska-Rzymowska I, Kroczynska-Bednarek J, Zarkovic J. Comparison of the efficacy and safety of high doses of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler in steroid-dependent adults with moderate to severe asthma. Respir Med 2003; 97 (Suppl. B): S21-6.
88. Delacourt C, Dutau G, Lefrançois G, Clerson P; Beclospin Clinical Development Group. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclometasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma. Respir Med 2003; 97 (Suppl B): S27-33.
89. Terzano C, Allegra L, Barkai L, Cremonesi G. Beclomethasone dipropionate versus budesonide inhalation suspension in children with mild to moderate persistent asthma. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2001; 5: 17-24.
90. Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclometasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. Respir Med 2003; 97 (Suppl B): S35-40.
91. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Respir Med 2006; 100: 1307-17.
92. Freigang B, Ashford DR. Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early childhood. Ann Allergy 1990; 64: 342-4.
93. Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. Arch Dis Child 1986; 61: 270-3.
94. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 967-76.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Giovanni A. Rossi
Dipartimento di Pediatria
IRCCS Istituto Giannina Gaslini
Via Gerolamo Gaslini 5
16147 Genova
E-mail: giovannirossi@gaslini.org