

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: RAZIONALE PER LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE E SCELTA DEL DEVICE

Rita Di Domenica, Valentina Conio

Medico Chirurgo Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Struttura Semplice di Fisiopatologia Respiratoria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia con tasso di mortalità in incremento per ambo i sessi nei paesi industrializzati (1).

Tra il 2007 ed il 2014 il numero di DRG erogati in regime per acuti in Italia per insufficienza respiratoria ed edema polmonare è cresciuto da 96806 a 135929, contrariamente al numero di ricoveri per insufficienza cardiaca e shock ed a quello per emorragia intracranica e infarto cerebrale che sono invece decresciuti. (Figura 1)

Un tale dato dimostra l'impatto socio-economico della patologia sulla nostra comunità.

Nonostante ciò a tutt'oggi la BPCO continua ad essere sottostimata e sottotrattata a causa di differenti fattori tra cui la sua stessa eterogeneità e complessità, la mancanza di correlazione tra funzionalità respiratoria e sintomatologia, la frequente confusione tra complicanze e comorbidità.

Negli ultimi anni si assiste fortunatamente al riconoscimento da parte della comunità pneumologica dell'importanza della fenotipizzazione. Una miglior caratterizzazione dei pazienti è oggi possibile grazie anche ad innovativi sistemi di diagnostica radiologica per inquadrare i pattern a prevalente enfisema o malattia delle piccole vie aeree ed attraverso un inquadramento funzionale respiratorio che tenga conto non solo del FEV₁ (che non è più dunque ritenuto l'unico indice di gravità di malattia) ma anche dei parametri relativi alla capacità di scambio gassoso e la tolleranza all'esercizio fisico, oltreché una maggiore attenzione allo studio del comparto vascolare polmonare.

Studi relativamente recenti hanno inoltre rivelato l'abuso di corticosteroidi inalatori (ICS) in questi pazienti (2,3), una grande fetta della popolazione affetta da BPCO utilizza infatti ICS sebbene le linee guida riserverebbero tale trattamento ai pazienti ad elevato rischio di riacutizzazione, a quelli con ostruzione

bronchiale grave e a quei soggetti che rimangono sintomatici nonostante la regolare assunzione di uno o due broncodilatatori a lunga durata d'azione. Quattro studi randomizzati (COPE, COSMIC, INSTEAD, WISDOM) sono stati in passato condotti al fine di far luce su pro e contro della terapia steroidea inalatoria in questi pazienti. Pur con diversi limiti imputabili soprattutto a bias di selezione e durata del follow up l'esito di questi trials ha permesso ancora una volta di affermare l'indicazione degli ICS ad un ristretto gruppo di pazienti come quelli affetti da Sindrome Overlap

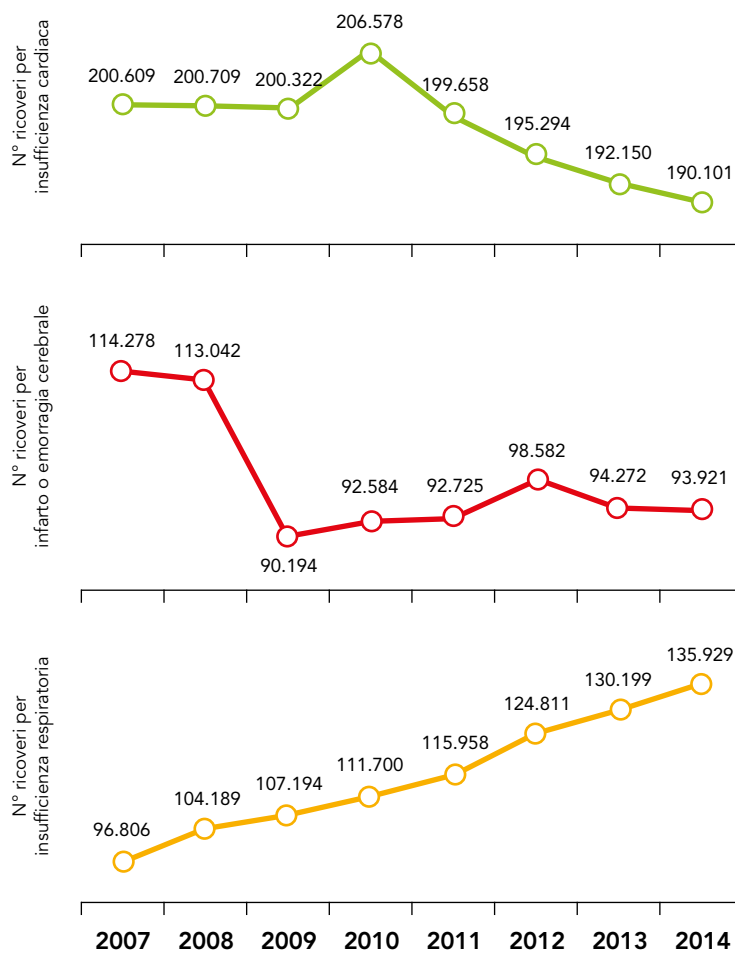


Figura 1



Asma-BPCO e quelli con malattia più grave (Figura 2). Il vero goal terapeutico nei pazienti affetti da BPCO resta la broncodilatazione, come infatti raccomandato nelle linee-guida la terapia con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) ed antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) rappresenta il trattamento di prima scelta (4).

La broncodilatazione rappresenta la spina dorsale della terapia della BPCO perché agisce sui parametri fisiopatologici della malattia, come la riduzione dell'*air trapping* e dell'iperinsufflazione che sono alla base della genesi della dispnea. Attraverso il miglioramento dei parametri funzionali (incremento del FEV₁, riduzione di RV e di RV/TLC) si ottengono risultati clinici volti a soddisfare i bisogni dei pazienti.

I LABA agiscono rilassando la muscolatura liscia bronchiale tramite attivazione dei beta-2-recettori e la loro azione è relativamente più significativa a livello delle vie aeree distali.

I LAMA inibiscono l'effetto di broncostrizione dell'acetilcolina sui recettori M3 muscarinici e sono più efficaci a livello delle vie aeree prossimali.

Come dimostrato ormai in diversi studi, i risultati ottenuti con l'impiego della monoterapia sono inferiori rispetto a quelli ottenuti dopo impiego di duplice broncodilatazione (5-9).

Per citare un esempio la combinazione di Tiotropio/Olodaterolo determina incremento significativo del

Transition Dyspnoea index (TDI) DI focal score rispetto ai singoli componenti (Figura 3).

La combinazione di LABA/LAMA ha infatti un effetto sinergico sulla muscolatura liscia bronchiale e non amplifica il rischio di effetti avversi (10).

Le combinazioni di LABA/LAMA approvate ed attualmente in commercio sono quattro:

Tiotropio/Olodaterolo,
Glicopirronio/Indacaterolo,
Umeclidinio/Vilanterolo,
Aclidinio/Formoterolo;

una quinta, Glicopirronio/Formoterolo, è in fase di studio.

L'obiettivo principale della terapia inalatoria è quello di veicolare i farmaci elettivamente nelle vie aeree e nei polmoni. La deposizione delle molecole può essere influenzata da fattori legati alle caratteristiche del dispositivo, alla formulazione erogata, ed alla modalità d'inalazione. Cruciale al fine dell'ottimizzazione terapeutica è la scelta del device più appropriato per ciascun tipo di paziente.

Diversi tipi di device sono oggi in commercio per la terapia inalatoria e vengono di seguito elencati.

I pMDI rappresentano il primo sistema di erogazione multi dose per broncodilatatori.

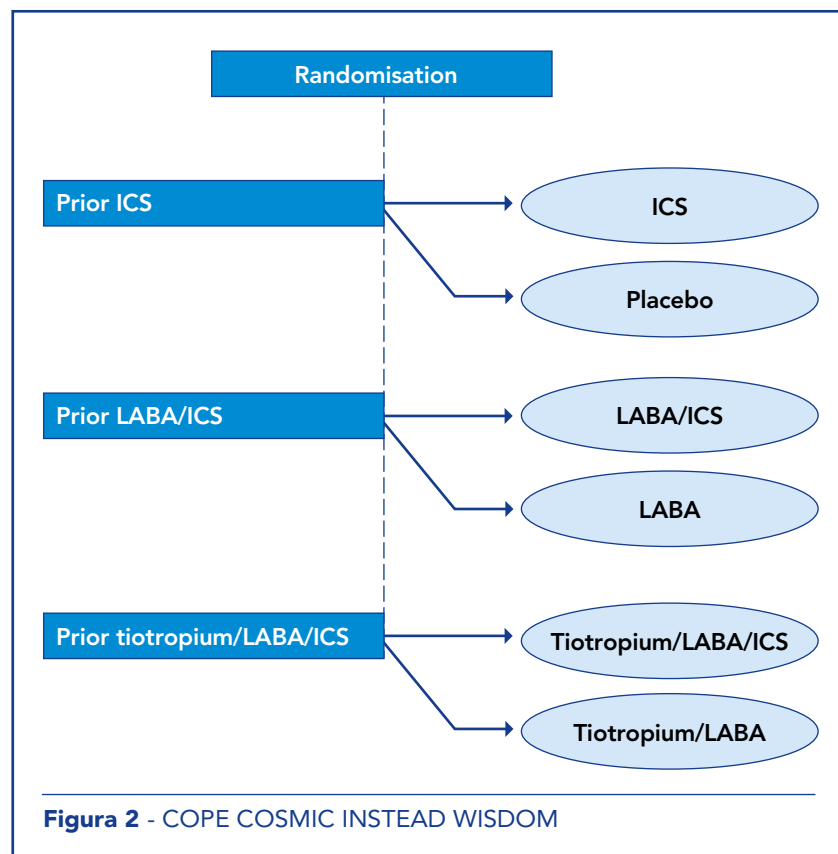
Grazie ad una valvola dosatrice ad ogni puff viene fornito un volume preciso di formulazione contenente sia il propellente sia il farmaco micronizzato. Per una

corretta assunzione di terapia attraverso un pMDI è necessario coordinare perfettamente ispirazione ed azionamento del device, mantenere una ispirazione lenta e costante, e poi una apnea una volta aver completato la fase inspiratoria (12,13).

I baMDI (*breath-actuated*)-MDI rappresentano una opzione utile per i pazienti con problemi di insufficiente coordinamento, si tratta di device attivati dal respiro che innesca il rilascio della dose del farmaco, determinando un coordinamento automatico tra erogazione e inalazione (14,15).

I DPI sono respiro-azionati, così il coordinamento fra erogazione e inalazione non è necessario. In realtà molti pazienti non riescono nella vita reale a utilizzare questi dispositivi correttamente e la distribuzione all'albero bronchiale può essere diminuita se, per esempio, l'inalazione è troppo lenta o se il tempo per raggiungere il picco di flusso inspiratorio è troppo lungo (12).

I nebulizzatori sono strumenti in grado di convertire soluzioni o sospensioni di farmaci in piccole gocce in grado anche di aerosolizzare alte dosi di farmaco (12).



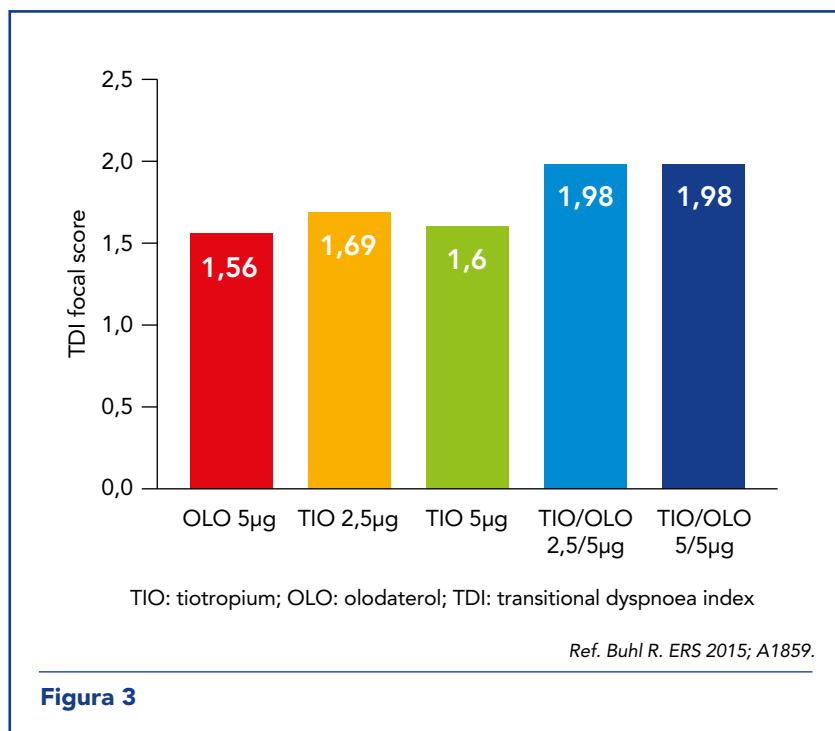


Figura 3

Il Soft Mist Inhaler (SMI) Respimat® di Boehringer Ingelheim (Germania) fa parte di una nuova generazione di erogatori senza propellente che utilizza formulazioni liquide simili a quelle utilizzate nei nebulizzatori.

Grazie alla combinazione della dimensione delle particelle di piccole dimensioni, alla velocità più bassa ed alla più lunga durata della nube di aerosol implica un migliore coordinamento nelle inalazioni rispetto al pMDI (16,17).

Se correttamente utilizzati tutti i dispositivi inalatori in commercio sono a dosi equipotenti parimenti efficaci, come sottolineato dal documento dell'American College of Chest Physicians e l'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI). In realtà la maggior parte degli studi progettati per mostrare l'equivalenza tra dispositivi differenti è condotta in gruppi di pazienti altamente selezionati ed addestrati ad una corretta tecnica inalatoria (16,18).

Nella realtà non tutti i pazienti sono in grado di utilizzare tutti gli inalatori altrettanto bene, la scelta quindi dell'inalatore adeguato per ogni tipo di paziente è, a mio avviso, uno dei passaggi cardine per l'ottimizzazione terapeutica. Al momento della prescrizione della terapia inalatoria è dunque corretto scegliere un device tenendo conto dell'età del paziente, dello stato cognitivo, dell'abilità manuale, della forza e della capacità di coordinazione.

Bibliografia

1. M.J. Thum, B.D. Carter, 50-Year trends in smoking-related mortality in the united states, N.E. J. Med 2013
2. P. Calverley, Knowing when to stop: inhaled corticoids and COPD, Eur Resp J, 2015
3. S. Suissa, A. Rossi, Weaning from inhaled corticosteroids in COPD: the evidence, Eur Resp J, 2015
4. Bettoncelli et al., The clinical and integrated management of COPD, Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease 2014
5. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2011. Available at <http://www.goldcopd.com/>
6. Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Odajima N, Nagai K, Ito Y, betsuyaku T, nishimura M. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway caliber induced by inhaled anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2009; 64 (4): 332-8.
7. Cooper C. Airflow obstruction and exercise. Respir Med 2009; 103:325-34.
8. Calverley P. Long-acting inhaled bronchodilators in COPD: how many drugs do we need? Eur Respir J 2005; 26: 190-1.
9. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting b2-adrenergic agonists in COPD. Chest 2001; 120:258-70.
10. M.G. Matera , P. Rogliani, L. Calzetta, M. Cazzola, Safety considerations with dual bronchodilator therapt in COPD: an update, Drug Saf 2016
11. Buhl R. ERS 2015; A1859.
12. B.L. Laube, H.M. Janssens , et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011.
13. F. Lavorini, G.A. Fontana , O.S. Usmani, New inhaler devices - the good, the bad and the ugly. Respiration. 2014.
14. S.P. Newman, A.W. Weisz, N. Talae, S.W. Clarke, Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique, Thorax. 1991
15. D.B. Price, L. Pearce, S.R. Powell, et al. Handling and acceptability of the Easi-Breathe device compared with a conventional metered dose inhaler by patients and practice nurses, Int J Clin Pract. 1999.
16. R. Hodder, D. Price, Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2009
17. P. Anderson, Use of Respimat® Soft Mist™ inhaler in COPD patients. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2006.
18. M.B. Dolovich, R.C. Ahrens, D.R. Hess, 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

