

SERIE EDITORIALE

# **Disease Management**

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

# **Broncopatia Cronica Ostruttiva**

**(BPCO)**

**Walter Castellani - Federico Lavorini  
Francesco Paolo Lombardo - Francesco Scaglione**



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

[www.simg.it](http://www.simg.it)



[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

# Indice

## Capitolo 1

Epidemiologia e realtà assistenziale della Medicina Generale <i>F.P. Lombardo</i> .....	3
--	---

## Capitolo 2

Inquadramento diagnostico e indagini spirometriche <i>W. Castellani</i> .....	7
--	---

## Capitolo 3

Aggiornamento sui device <i>F. Lavorini</i> .....	12
--	----

## Capitolo 4

Terapia farmacologica per BPCO stabile <i>F. Scaglione</i> .....	17
---	----

## Capitolo 5

BPCO, criticità e difficoltà di gestione in Medicina Generale. Il punto di vista del medico di medicina generale <i>F.P. Lombardo</i> .....	27
---	----

---

# Autori

## Walter Castellani

UOS Dipartimentale Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Piero Palagi, Firenze

## Federico Lavorini

SOD Pneumologia e Fisiopatologia toraco-polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

## Francesco Paolo Lombardo

Responsabile Nazionale SIMG Area Pneumologia

## Francesco Scaglione

Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

---

© Copyright 2018 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it) – [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)

### L'epidemiologia della BPCO – I dati di HS

Le patologie croniche costituiscono oggi un impegno gravoso e nello stesso tempo una sfida per i sistemi sanitari del mondo occidentale. Elevata mortalità, costi elevatissimi (già oggi assorbono circa l'80% dei costi sanitari a livello mondiale), sono maggiormente presenti nell'età avanzata e caratterizzati pertanto da disabilità e difficoltà di gestione. La sfida è la sostenibilità futura dei sistemi sanitari, visto che è previsto un ulteriore incremento della prevalenza delle cronicità legato anche e soprattutto all'invecchiamento della popolazione. Il Piano Nazionale della Cronicità assegna un ruolo centrale al medico di medicina generale (MMG) nella gestione delle patologie croniche e la presa in carico del paziente cronico, all'interno di un team di cure multidisciplinare. La broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica delle vie aeree, caratterizzata da tosse, espettorato e, negli stadi avanzati, da dispnea in genere ingravescente, e dal punto di vista funzionale da ostruzione non reversibile o solo parzialmente reversibile all'esame spirometrico con test di broncodilatazione, conseguenza di alterazioni bronchiali, bronchiolari e parenchimali, che si realizzano in seguito a esposizione delle vie aeree a sostanze nocive, soprattutto il fumo di sigaretta. Nel 2020 la BPCO è destinata a diventare la terza causa di morte nel mondo e attualmente si stima che sia responsabile di circa 3 milioni di morti all'anno nel mondo. I costi sono elevatissimi: negli Stati Uniti la spesa sanitaria è già valutata intorno a 340 miliardi di dollari e secondo le previsioni di Lee e altri economisti (2006) raggiungerà gli 830 miliardi di dollari nel 2026. In Europa i costi relativi alla BPCO sono superiori a 38 miliardi di euro e in Italia il costo medio per anno per paziente è di circa 2700 euro, che negli stadi più avanzati raggiunge 3912 euro per paziente (Dal Negro, 2008). La maggiore fonte dei costi sono i ricoveri ospedalieri legati soprattutto alle riacutizzazioni della BPCO, mentre il costo relativo alla terapia farmacologica è valutato intorno al 12%.

Fra le patologie croniche la BPCO è probabilmente quella in cui la Medicina Generale (MG) mostra le maggiori difficoltà nel corretto inquadramento diagnostico e, più in generale, nella gestione delle varie fasi

di malattia, dalla diagnosi in fase precoce, al corretto monitoraggio della patologia, alla gestione delle riacutizzazioni, causa principale di ricovero ospedaliero. Le GOLD (*Global Initiative On Obstructive Lung Diseases*) riportano una prevalenza della BPCO globale dell'11,74%; in Italia questa è stimata intorno al 5-6% della popolazione (3.000.000 di pazienti BPCO). I dati di Health Search (HS) mostrano da alcuni anni una prevalenza della BPCO stabile intorno al 3%, con una sottodiagnosi quindi stimata in questo caso intorno al 50%, per lo più a carico degli stadi iniziali di malattia. La prevalenza della BPCO è maggiore in Italia nel sesso maschile (3,53% vs 2,4 femmine; HS, 2017) e cresce col crescere dell'età (Fig. 1), con una prevalenza massima nella classe > 85 anni del 17,9% nel sesso maschile. La regione italiana con la più alta prevalenza di BPCO è la Campania con 4,1%, mentre il Piemonte con 1,68% è la regione a più bassa prevalenza (HS, 2017).

La diagnosi di BPCO prevede l'esecuzione di una spirometria con test di broncodilatazione che mostri un'ostruzione non reversibile o solo parzialmente reversibile. In MG la diagnosi è ancora spesso fatta su base clinica e almeno una spirometria risulta prescritta nel 64,42% dei pazienti affetti da BPCO (Fig. 2), anche se i dati di HS relativi al 2016, ancora ufficiali, mostrano un miglioramento di tale dato (65,95%), ma solo nel 27,41% risulta registrato il dato funzionale (FEV<sub>1</sub>) e quindi la certezza della diagnosi. Da 2 anni la SIMG organizza in occasione del Congresso Nazionale a Firenze sessioni formative sulla spirometria, con la convinzione che la spirometria di primo livello debba sempre più essere un esame da eseguire e interpretare nel setting della MG.

La sottodiagnosi della BPCO è spesso legata alla sottovalutazione da parte dei pazienti dei sintomi iniziali, tosse ed espettorato, spesso ritenuti conseguenza naturale del fumo di sigaretta, ritardando così di rivolgersi al proprio medico e, purtroppo gli stessi sintomi, altrettanto spesso, vengono sottovalutati alla visita medica, non dando inizio a quell'iter diagnostico, in special modo all'esecuzione dell'esame spirometrico, che può confermare in fase precoce la BPCO, la sua corretta stadiazione, l'inquadramento del paziente e la corretta terapia, oltre che promuovere la disassue-

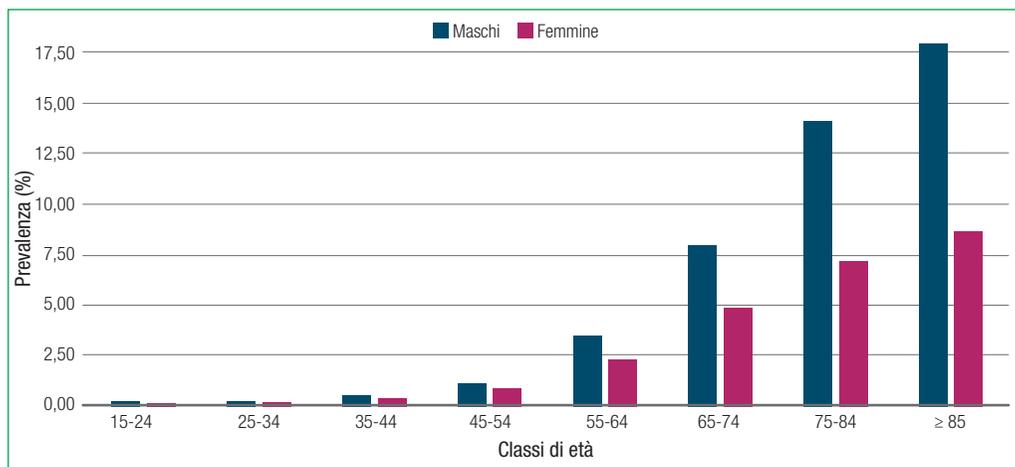


FIGURA 1. Prevalenza "lifetime": analisi per sesso e classi di età.

fazione al fumo, obiettivo principale da porsi a ogni stadio della malattia.

Il principale fattore di rischio per la BPCO, come è noto, è il fumo di sigaretta: il tasso di registrazione fumo fra i pazienti BPCO in HS è 80,26%, anche se è opinione personale di chi scrive che, nei pazienti BPCO, questo dato dovrebbe sempre tendere, quanto più possibile, al 100%. Nella popolazione generale, nelle fasce d'età maggiormente a rischio (45-54 anni), laddove l'inquadramento clinico del paziente a rischio di BPCO comporterebbe maggiori possibilità di diagnosi precoce e di limitare l'evoluzione e i danni legati al fumo, la registrazione dell'abitudine tabagica nelle cartelle cliniche degli MMG è ancora poco al di so-

pra del 60%. Il 27,54% dei pazienti BPCO persiste nell'abitudine tabagica, nonostante siano affetti da una patologia respiratoria, a tendenza evolutiva, qual è la BPCO, confermando così che il fumo non è un "vizio" o un pessimo stile di vita, ma una dipendenza farmacologica e che come tale andrebbe diagnosticata e affrontata.

### Terapia

I dati di HS (Tab. I) si prestano a diversi spunti di riflessione. I farmaci più prescritti sono i broncodilatatori (37,58%), seguiti dalle associazioni LABA/ICS (beta2-agonisti a lunga durata d'azione/corticosteroidi per via inalatoria) con 29,61%, ma vi è una percentuale elevata di ICS (20,33%), che probabilmente è da intendere vengano comunque prescritti insieme a un broncodilatatore, visto che è noto dalla letteratura internazionale che l'utilizzo dei soli ICS nella BPCO è inappropriato e non esente da rischi. A conferma della complessità della diagnosi, seppure in calo, vi è ancora una percentuale di pazienti con diagnosi di BPCO che assume antileucotrieni (1,86%). Mentre è trascurabile l'utilizzo dei farmaci generici, legata sicuramente all'importanza del device nella terapia inalatoria delle patologie ostruttive respiratorie.

Il farmaco in assoluto più usato è l'associazione salmeterolo/fluticasone (11,05%), seguita da tiotropio (10,35%), seguiti da teofillina, beclometasone e salbutamolo.

Al di là dei possibili commenti derivanti dall'analisi di questi dati statistici, la principale criticità in ambito terapeutico della BPCO è la bassa aderenza alla terapia farmacologica dei pazienti BPCO.

I dati di HS mostrano nel 2015 un'aderenza terapeutica (intesa come utilizzo di almeno il 50% dei giorni

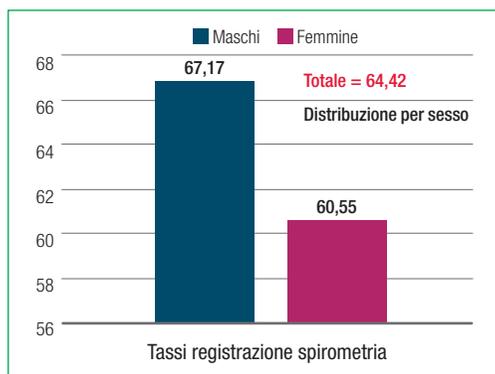


FIGURA 2. I dati di Health Search al 31-12-2015. Tasso di registrazione (%) in cartella di spirometria precedente al 31-01-2015 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici di HS-IMS Health LPD al 31-12-2015 affetta da BPCO (ICD9: 491.2\*, 496\*).

**TABELLA I. Prevalenza d'uso (%) di farmaci respiratori.**

Anno	Ass	% Gen.ci	BRO	% Gen.ci	ICS	% Gen.ci	XAN	% Gen.ci	LEUC	% Gen.ci
2015	29,61	0,00	37,58	1,12	21,34	0,50	5,51	0,06	1,82	15,68
2014	29,17	0,00	36,77	1,11	20,33	0,67	5,73	0,05	1,86	12,62
2013	29,09	0,00	36,05	1,28	21,34	0,50	6,80	0,00	1,96	8,00
2012	29,02	0,00	34,74	1,53	20,63	0,70	7,60	0,00	2,00	0,00
2011	30,04	0,00	34,79	1,58	21,14	0,47	8,60	0,00	2,08	0,00
2010	31,61	0,00	33,67	1,79	21,64	0,38	9,53	0,00	2,08	0,00
2009	31,41	0,00	33,16	2,05	22,14	0,26	10,50	0,00	2,02	0,00
2008	30,14	0,00	32,13	2,20	22,39	0,27	11,07	0,00	1,90	0,00
2007	28,57	0,00	32,56	2,15	23,90	0,14	12,40	0,03	2,01	0,00
2006	27,85	0,00	32,83	0,01	24,05	0,12	13,99	0,00	2,12	0,00
2005	26,56	0,00	33,42	0,00	26,14	0,13	15,97	0,03	2,02	0,00

ASS: associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori; BRO: broncodilatatori; ICS: corticosteroidi inalatori; XAN: xantine; LEUC: antileucotrieni.

dell'anno coperti da trattamento con corticosteroidi inalatori o l'80% dei giorni coperti da trattamento con R03\*, esclusi i corticosteroidi inalatori) totale del 16,13%, in linea con quelli del rapporto OSMED (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) sui farmaci, che nel periodo gennaio-settembre 2016 mostrano un'aderenza terapeutica ancora più bassa per i farmaci delle patologie ostruttive respiratorie pari al 13,4%. Ma il dato del rapporto OSMED che deve fare più riflettere è che, a fronte dell'aumento di prevalenza delle patologie ostruttive respiratorie, il consumo dei relativi farmaci nel confronto con il periodo 2015-2016 è diminuito del 3,2%!

## Comorbidità

La BPCO è una patologia caratterizzata da notevoli comorbidità, in parte legate allo stesso fattore di rischio, il fumo di sigaretta, in parte indipendenti da esso, ma maggiormente coesistenti a causa dell'età avanzata dei pazienti. Le comorbidità sono più frequenti con l'aggravarsi della BPCO e di varia natura: cardiovascolari (scompenso cardiaco, ipertensione, aritmie, cardiopatia ischemica, aterosclerosi ecc.), diabete, osteoporosi, patologie oncologiche – primariamente il tumore polmonare – bronchiectasie, fibrosi polmonare, depressione e ansia, obesità, ma anche sottopeso, insufficienza renale, rischio di embolia polmonare – spe-

**TABELLA II. Prevalenza delle principali patologie croniche nei pazienti con diagnosi di BPCO.**

Patologie croniche	N. maschi	%	N. femmine	%	N. totale	%
Iperlipidemia	4717	27,12	4019	32,11	8736	29,20
Diabete	4336	24,93	2627	20,99	6963	23,28
Osteoporosi	1146	6,59	5613	44,84	6759	22,60
Ischemie	3640	20,92	1689	13,49	5329	17,81
Ictus	2862	16,45	1674	13,37	4536	15,16
Asma	1856	10,67	2286	18,26	4142	13,85
IRC	2228	12,81	1373	10,97	3601	12,04
Depressione	1547	8,89	2022	16,15	3569	11,93
Demenza	1365	7,85	1387	11,08	2752	9,20
Scompenso	1627	9,35	1081	8,64	2708	9,05
Nessuna comorbidità	1381	7,94	607	4,85	1988	6,65

NB: le diagnosi di cronicità non sono mutualmente esclusive; un paziente con BPCO può avere una o più patologie in elenco.

\* Sono selCD9-CM dal 14 al 23%. IRC: insufficienza respiratoria cronica.

**TABELLA III. Distribuzione dei pazienti con BPCO per numero di patologie croniche concomitanti.**

N. patologie	N. maschi	%	N. femmine	%	N. totale	%
Nessuna comorbidità	1381	7,94	607	4,85	1988	6,65
1	2640	15,18	1270	10,15	3910	13,07
2	3634	20,89	1977	15,79	5611	18,76
3	3663	21,06	2462	19,67	6125	20,48
4	6078	34,94	6201	49,54	12279	41,05
<b>Totale*</b>	<b>17396</b>		<b>12517</b>		<b>29913</b>	

\* Pazienti con BPCO.

**TABELLA IV. Pazienti con diagnosi di riacutizzazione di BPCO (ICD9CM: 491.21, 490/01) registrata in data successiva alla diagnosi di BPCO.**

Descrizioni	N.	%
M	1766	10,15
F	1197	9,56
15-24	9	5,70
25-34	3	1,23
35-44	23	3,45
45-54	122	6,17
55-64	378	8,32
65-74	849	10,21
75-84	1076	11,43
≥ 85	503	10,95
<b>Totale</b>	<b>2963</b>	<b>9,91</b>

cie nei pazienti in fase avanzata –, dislipidemia, reflusso gastroesofageo. Una comorbidità frequente, e che spesso pone le stesse difficoltà di diagnosi precoce, è la sindrome delle apnee notturne, che va ricercata nei pazienti BPCO non solo obesi. La presenza di comorbidità peggiora la prognosi dei pazienti affetti da BPCO e pone notevoli problemi legati alla politerapia, alle interazioni farmacologiche e alla disabilità dei pazienti. I dati di HS mostrano che solo il 6,65% dei pazienti BPCO non ha riportato in cartella almeno una comorbidità (Tab. II).

Altro dato rilevante in HS è che il 41,05% dei pazienti BPCO presenta in cartella almeno 4 patologie concomitanti (Tab. III).

## Riacutizzazioni

Le riacutizzazioni della BPCO sono probabilmente il fattore più importante nella progressione e nel peggioramento della funzione respiratoria nel paziente BPCO,

e spesso nelle fasi avanzate segnano l'inizio dell'insufficienza respiratoria, oltre che essere la principale causa di ricovero ospedaliero per BPCO. La riacutizzazione di BPCO viene definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori (tosse, espettorato più o meno purulento, dispnea), che richiede un cambiamento di terapia.

I dati di HS relativi al 2015 mostrano un tasso di registrazione di riacutizzazioni del 9,91% (Tab. IV).

In MG è importante registrare la diagnosi di BPCO; la cartella clinica di Millewin permette di registrare la stadiazione spirometrica (GOLD, 2010) e le riacutizzazioni di BPCO, consentendo di stadiare meglio il paziente BPCO e prescrivere una terapia appropriata, che deve sempre essere personalizzata e tenere conto delle caratteristiche del paziente. L'altro obiettivo è promuovere l'aderenza terapeutica, con lo scopo di ottenere i maggiori benefici per il nostro assistito in termini di riduzione dei sintomi, del miglioramento della qualità della vita e della riduzione delle riacutizzazioni.

## Bibliografia di riferimento

- Alleanza contro le malattie respiratorie croniche - GARD Italia. [www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?lingua=italiano&area=gard](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=gard).
- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2006;27:188-207.
- Del Negro RW, Testi R, Rizzini P, et al. *La salute del respiro. Fattori di rischio, epidemiologia, costi e impatto sociale delle malattie respiratorie nella realtà sanitaria italiana*. Fondazione GSK 2009.
- Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GOLD) 2017.
- Istituto di Ricerca della SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. *X Report Health Search*. Edizione 2017.
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale delle Cronicità (PNC)*. [www.who.int/gard](http://www.who.int/gard).

## Capitolo 2

# Inquadramento diagnostico e indagini spirometriche

Walter Castellani

Attualmente la BPCO è la quarta principale causa di morte nel mondo, ma si stima che nel 2020 diventerà la terza. Nel 2012 oltre 3 milioni di persone sono morte a causa della BPCO (6% delle morti per tutte le cause). È inoltre una causa importantissima di morbilità cronica: numerosissime persone soffrono per anni di questa malattia e muoiono precocemente a causa delle sue complicanze. Questo importante problema di salute pubblica è però prevenibile e trattabile.

La BPCO è una malattia lentamente progressiva che coinvolge le vie aeree e/o il parenchima polmonare, di solito determinata da un'esposizione significativa a particelle o gas nocivi, portando a ostruzione delle vie aeree e perciò a una riduzione del flusso aereo, non completamente reversibile. Le manifestazioni cliniche della BPCO comprendono dispnea, scarsa tolleranza allo sforzo, tosse cronica produttiva o meno e sibili, fino allo scompenso respiratorio e al cuore polmonare. La cronica limitazione al flusso, caratteristica della BPCO, è causata da un mix di patologie delle piccole vie aeree e distruzione del parenchima (enfisema), il cui peso relativo varia da individuo a individuo; non sempre c'è contemporaneità nella loro evoluzione, ma essi evolvono a velocità variabili nel tempo (Fig. 5). Fino alla prima pubblicazione delle linee guida GOLD, molte definizioni hanno enfatizzato i termini "enfisema" e "bronchite cronica". L'enfisema, cioè la distruzione delle superfici di scambio gassoso (alveoli), è spesso, ma erroneamente, usato perché descrive solo una delle molte anomalie strutturali dei pazienti BPCO. La bronchite cronica, cioè la presenza di tosse ed escreato per almeno 3 mesi in 2 anni consecutivi, resta un termine utile dal punto di vista clinico ed epidemiologico, ma è presente solo in una minoranza di pazienti.

È importante ricordare che i sintomi respiratori cronici possono precedere la limitazione al flusso e possono essere associati allo sviluppo di eventi respiratori acuti. La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in ogni paziente che presenti dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o un'anamnesi di esposizione a fattori di rischio (Fig. 6). In un simile contesto clinico la spirometria è necessaria per porre la diagnosi; la presenza di un  $FEV_1/FVC < 70\%$  dopo test di broncodilatazione conferma la presenza di limitazione persistente del flusso aereo e quindi di BPCO in pa-

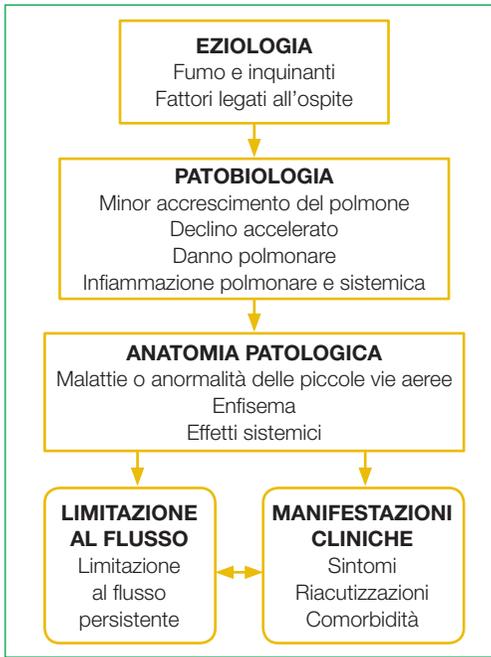
zienti con sintomatologia compatibile ed esposizione a stimoli nocivi.

Il sintomo più caratteristico della BPCO è la dispnea, cronica e ingravescente, che è la causa più importante della disabilità e dell'ansia associata alla malattia. Il paziente BPCO tipicamente la descrive come un maggior sforzo per respirare, un peso al torace, una fame d'aria; termini questi che possono essere diversi in diversi individui. La tosse cronica, presente fino al 30% dei pazienti, è spesso il primo sintomo della BPCO, ma il paziente tende a sottovalutarla attribuendola a una conseguenza del fumo o a esposizioni ambientali. All'inizio la tosse può essere intermittente, ma col tempo può presentarsi quotidianamente e per tutto il giorno; questa tosse cronica può o meno essere produttiva. In alcuni casi il flusso può essere pesantemente limitato anche in assenza di tosse.

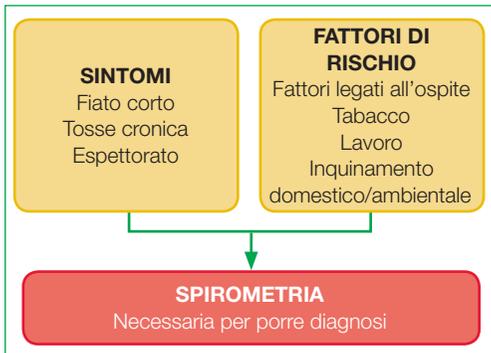
I pazienti BPCO di solito espellono piccole quantità di escreato denso con la tosse. Spesso è però difficile valutarne la produzione, perché il catarro può essere deglutito anziché espettorato e la sua produzione può essere intermittente. Grosse quantità possono suggerire la presenza di bronchiectasie; l'aspetto purulento, dovuto all'aumento dei mediatori dell'infiammazione, può indicare una riacutizzazione batterica, anche se la correlazione è debole.

Sibili e costrizione toracica possono variare di giorno in giorno e anche nell'arco delle 24 ore. I sibili devono essere presenti all'auscultazione (quelli udibili a distanza sono di origine laringea e non necessariamente indicano delle anomalie). La costrizione toracica compare di solito sotto sforzo, è di tipo muscolare, non ben localizzabile e ha origine dalla contrazione isometrica dei muscoli intercostali. Comunque l'assenza di sibili e della costrizione toracica non esclude la diagnosi.

Possono poi essere presenti comunemente sintomi generali, come facile affaticabilità, perdita di peso e anoressia, almeno nelle forme gravi di BPCO: dal momento che possono indicare la presenza di altre patologie, come tubercolosi e cancro del polmone, questi devono sempre essere indagati. Durante accessi prolungati di tosse si può verificare una sincope (da aumento della pressione intratoracica), come pure fratture costali, a volte asintomatiche. Gli edemi declivi possono essere l'unico segno della presenza di un



**FIGURA 5.** Il sentiero che conduce alla limitazione del flusso e alle manifestazioni cliniche della BPCO (da GOLD, 2017, mod.).



**FIGURA 6.** Come si arriva alla diagnosi di BPCO (da GOLD, 2017, mod.).

cuore polmonare. Comuni infine ansia e depressione, che possono meritare un trattamento mirato.

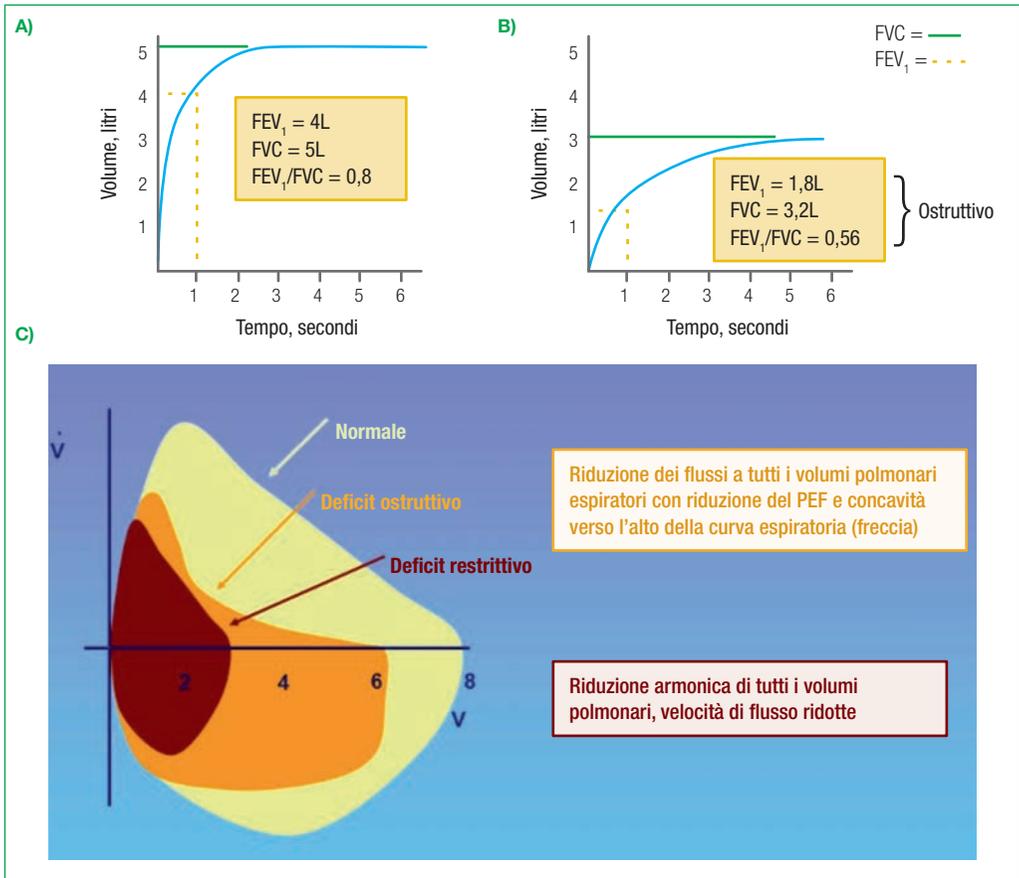
La diagnosi di BPCO va presa in considerazione in ogni paziente con:

- dispnea:
  - ingravescente nel tempo;
  - esacerbata dallo sforzo;
  - persistente;
- tosse cronica:

- può essere intermittente e secca;
  - sibilo ricorrente;
  - presenza cronica di escreato:
    - qualunque carattere esso abbia può indicare BPCO;
  - ricorrenti infezioni del tratto respiratorio inferiore;
  - esposizione a fattori di rischio:
    - fattori legati all'ospite (genetici, congeniti, di sviluppo);
    - fumo di tabacco;
    - fumo di cucina o di riscaldamento;
    - esposizione a polveri, vapori, gas e altri inquinanti;
  - anamnesi familiare di BPCO e/o situazioni infantili (basso peso alla nascita, infezioni respiratorie ecc.).
- Nel paziente con sospetto di BPCO deve essere raccolta un'anamnesi dettagliata, indagando su:
- esposizione a fattori di rischio (fumo, lavorativi, ambientali);
  - anamnesi patologica remota (asma, allergie, sinusite, polipi nasali, infezioni del tratto respiratorio nell'infanzia, altre malattie anche non respiratorie);
  - anamnesi familiare di BPCO o altre malattie respiratorie croniche;
  - modalità di evoluzione dei sintomi (essendo pazienti adulti di solito si rendono conto della mancanza di respiro, che le malattie da raffreddamento sono più frequenti e durano più a lungo, e che la vita sociale risente della malattia);
  - storia di riacutizzazioni e/o ricoveri ospedalieri per problemi respiratori, anche se il paziente non li ha direttamente collegati alla BPCO;
  - presenza di comorbidità che possono contribuire alla limitazione delle attività (cardiopatie, osteoporosi, patologie muscoloscheletriche e tumori);
  - impatto della malattia sulla vita del paziente (limitazione dell'attività, perdita di giornate di lavoro; effetto sulla routine familiare, sul benessere quotidiano, sull'attività sessuale; sentirsi depressi o ansiosi);
  - disponibilità a fornire al paziente supporto familiare;
  - possibilità di ridurre l'esposizione a fattori di rischio, ad esempio il fumo.

Importante, ma spesso di scarso contributo alla diagnosi di BPCO, è l'esame obiettivo. I reperti di limitazione al flusso di solito non sono reperibili finché non si sia verificato un significativo scadimento della funzionalità polmonare, quindi l'esame obiettivo ha basse sensibilità e specificità. Infatti nella BPCO possono essere presenti un gran numero di segni, ma la loro assenza non esclude la diagnosi.

La misura più riproducibile e obiettivamente della limitazione al flusso aereo è fornita dalla spirometria, un test non invasivo e facilmente disponibile. La possibilità di effettuare un esame spirometrico di alta qualità è



**FIGURA 7.** A: spirometria normale (da GOLD, 2017, mod.). B: pattern ostruttivo. C: curva flusso-volume.

largamente disponibile e tutti i sanitari che seguono i pazienti BPCO dovrebbero avere la possibilità di somministrarla.

La spirometria tiene conto non tanto dei valori assoluti registrati, ma li valuta paragonandoli a valori di riferimento calcolati tenendo conto di età, altezza, sesso e razza (Fig. 7). La diagnosi di limitazione al flusso aereo (“sindrome ostruttiva”) si basa su 2 parametri spirometrici: il volume di aria espirata forzatamente partendo dalla massima inspirazione (capacità vitale forzata, FVC) e il volume di aria espirata durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio forzato in 1 secondo,  $FEV_1$ ). Se il rapporto di questi 2 parametri ( $FEV_1/FVC$ ), misurati dopo test di broncodilatazione, è  $< 0,70$ , è soddisfatto il criterio di limitazione di flusso. Trattandosi di un rapporto tra volumi, è un numero adimensionale, indipendente quindi dai valori di riferimento.

È importante sottolineare che la spirometria è l'unico parametro per porre clinicamente la diagnosi di

BPCO; sintomi e fattori di rischio sono parametri addizionali. Questo esame è probabilmente non indicato in persone asintomatiche senza significativa esposizione a fumo di tabacco o altri agenti nocivi; invece, in pazienti sintomatici o con fattori di rischio (ad es.  $> 20$  P/Y di fumo o infezioni respiratorie ricorrenti), l'importanza diagnostica per la BPCO è relativamente alta e la spirometria deve essere considerata un metodo per l'individuazione precoce della patologia. Sia il  $FEV_1$  che l' $FVC$  sono predittori di mortalità per tutte le cause, indipendentemente dal fumo di tabacco, e una ridotta funzionalità polmonare identifica un sottogruppo di fumatori ad aumentato rischio di neoplasia polmonare.

Quindi l'inquadramento della BPCO deve tener conto separatamente dei seguenti aspetti della malattia:

- presenza e gravità delle anomalie spirometriche;
- tipo ed entità della sintomatologia attuale del paziente;

- storia e rischio di riacutizzazioni;
- presenza di comorbilità.

Una volta che la spirometria ha rilevato una sindrome ostruttiva, la limitazione al flusso aereo viene graduata basandosi sul FEV<sub>1</sub>% del predetto (≥ 80% ostruzione lieve; 50-79% moderata; 30-49% grave; < 30% molto grave); comunque, la correlazione fra FEV<sub>1</sub>, sintomatologia e peggioramento dello stato di salute del paziente è debole.

Per la valutazione della sintomatologia vengono usate scale di valutazione. La *Modified British Medical Research Council* (mMRC; Tab. V) valuta, andando da 0 a 4, quali attività della vita quotidiana possono causare dispnea. Il *COPD Assessment Test* (CAT; Fig. 8) è una misura in 8 item dello stato di salute del paziente, che si basa su sintomatologia, stato d'animo e attività svolte, assegnando a ciascuno di essi un voto, uno "score" che va da 0 a 5. In entrambe più alto è lo score, peggiore è lo stato del paziente. Il CAT è ben correlato con uno dei più completi questionari disponibili, che è il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) che, come altri molto completi come il *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) e il *The COPD Control Questionnaire* (The CCQ), ha il difetto della complessità che ne preclude l'utilizzo routinario.

La riacutizzazione di BPCO è definita come un rapido peggioramento della sintomatologia che richiede una terapia aggiuntiva: broncodilatatori short-acting, antibiotici, corticosteroidi per via sistemica, fino al ricovero ospedaliero; soprattutto quest'ultimo è associato a un aumentato rischio di morte. È stato poi dimostrato che l'incremento degli eosinofili ematici è associato a un aumento del rischio di riacutizzazioni e può inoltre predire gli effetti di corticosteroidi per via inalatoria sulla prevenzione delle riacutizzazioni stesse.

I pazienti con BPCO, particolarmente i più anziani,

spesso sono affetti da importanti malattie concomitanti: la BPCO di per sé inoltre ha significativi effetti extrapolmonari come perdita di peso e disturbi della nutrizione, con conseguente sarcopenia e disfunzione dei miociti, che a loro volta impattano sulla scarsa resistenza allo sforzo e peggiorano lo stato di salute. Le comorbilità più frequenti consistono inoltre in malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, osteoporosi, depressione, ansia e, particolarmente associate alla BPCO, neoplasie polmonari. Questi stati patologici intercorrenti possono ritrovarsi in pazienti con ogni grado di ostruzione al flusso e devono essere trattate in maniera specifica.

Fanno inoltre parte della diagnosi e dell'inquadramento della BPCO alcuni ulteriori punti.

La radiografia del torace è di utilità nel porre la diagnosi di BPCO e può escluderne altre e riconoscere patologie concomitanti (fibrosi polmonare, patologie della pleura o cardiache, cifoscoliosi); può comunque evidenziare ad esempio un'iperinsufflazione. La TC torace non è raccomandata come routine tranne per l'individuazione di bronchiectasie e in pazienti a forte rischio di neoplasia polmonare, particolarmente in presenza di enfisema. È inoltre richiesta in pazienti da sottoporre a interventi chirurgici in ambito polmonare (resezione, trapianto).

Il volume polmonare può essere aumentato nei pazienti BPCO, come espressione di intrappolamento di gas nel polmone: questo dato, rilevabile tramite la pletismografia in modo più accurato che con il metodo di diluizione dell'elio, può caratterizzare la gravità della patologia, ma non è indispensabile per il trattamento del paziente. Nell'enfisema, poi, la diffusione del monossido di carbonio (DLCO) può documentare l'impatto funzionale della BPCO.

Una saturazione del sangue arterioso < 92% pone indicazione a eseguire un'emogasanalisi arteriosa, al fine di stabilire la necessità di fornire una supplementazione di ossigeno.

Un'importante indicazione dello stato di salute del paziente proviene dalla determinazione della sua performance fisica, sia con test cardiorespiratorio incrementale, che con un test di camminata spontanea (*six minutes walking test*, 6MWT).

Come abbiamo visto, numerose variabili concorrono a identificare pazienti ad aumentato rischio di mortalità: il FEV<sub>1</sub>, la tolleranza allo sforzo fisico, la perdita di peso, l'ipossigenazione del sangue. Un approccio relativamente semplice per identificare la gravità della malattia usando un approccio composito è costituito dall'indice BODE (*Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*), che costituisce un predittore di mortalità più efficace di questi parametri presi singolarmente.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, in alcuni pazienti con asma cronica non è possibile distinguer-

**TABELLA V. Questionario Modified British Medical Research Council.**

Gravità	Punteggio	Livello di mancanza di respiro
Nessuna	0	Solo mancanza di respiro con un intenso esercizio
Media	1	Mancanza di respiro affrettandosi o risalendo una leggera salita
Moderata	2	Cammina più lentamente della fascia di età o deve fermarsi per respirare camminando su un terreno pianeggiante al proprio ritmo
Grave	3	Si ferma per respirare dopo aver camminato per 100 m o pochi minuti su terreno pianeggiante
Molto grave	4	Senza fiato quando si veste/spoglia o per uscire di casa

CAT: la struttura		L'interpretazione	
Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>			
<b>0-40</b>			

Punteggio CAT	Impatto della BPCO sulla vita del paziente
> 30	Molto alto
> 20	Alto
10-20	Medio
< 10	Basso

FIGURA 8. COPD Assessment Test.

re fra questa e la BPCO, per cui si suppone che tali condizioni coesistano: per tali pazienti è stato coniato il termine ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*), nell'intento di rappresentare una sovrapposizione di malattie determinanti, un'ostruzione al flusso aereo piuttosto che una sindrome a sé stante.

È da notare che alcuni pazienti senza limitazione del flusso aereo hanno imaging toracico con evidenza di patologia polmonare (enfisema, iperinsufflazione, ispessimento delle pareti bronchiali) simile ai reperti di pazienti BPCO, i quali possono presentare riacutizzazione di sintomi respiratori o richiedere trattamento in cronico con farmaci respiratori. Non è però ancora stato stabilito se questi pazienti presentino una bronchite acuta o cronica, una forma di asma persistente o una forma iniziale di un qualcosa che evolverà in BPCO, come viene definita al momento attuale.

### Bibliografia di riferimento

Kobayashi S, Hanagata M, Yanai M, and for the Ishinomiya COPD Network (ICON) Investigators. *Early detection of chronic obstructive pulmonary disease in primary care*. Intern Med 2017;56:3153-8.

*GOLD Report 2017 - Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.

Haron S, Jordan R, Takwoingi Y, et al. *Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open 2015;5:e008133.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al.; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society*. Ann Intern Med 2011;155:179-91.

*Screening for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force AHRQ*. Publication No. 14-05205-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2016.

Tsukuya G, Matsumoto K, Fukuyama S, et al. *Validation of a COPD screening questionnaire and establishment of diagnostic cut-points in a Japanese general population: the Hisayama study*. Allergology Int 2015;64:49e53.

## Capitolo 3

# Aggiornamento sui device



Federico Lavorini

### Introduzione

La via inalatoria rappresenta la modalità più frequentemente utilizzata per la somministrazione di farmaci per il trattamento dell'asma e della BPCO<sup>1-3</sup>. Attraverso la via inalatoria un farmaco raggiunge le vie aeree e il polmone in concentrazioni terapeuticamente efficaci con ridotta esposizione sistemica<sup>1-3</sup>. Attualmente sono in commercio numerosi dispositivi inalatori che differiscono per caratteristiche tecniche e modalità di utilizzo<sup>1-3</sup>. I dispositivi inalatori maggiormente utilizzati sono gli inalatori contenenti farmaco pressurizzato e predosato (*pressurised metered-dose inhalers*, pMDIs) o farmaco sotto forma di polvere secca inalabile (*dry powder inhalers*, DPIs)<sup>1,2</sup>. Esistono, poi, altri dispositivi inalatori portatili, meno frequentemente utilizzati perché disponibili solo con pochi farmaci ma interessanti dal punto di vista tecnologico, quali gli inalatori pressurizzati attivati dal respiro (*breath-actuated*, pMDI)<sup>1,2</sup> e i dispositivi cosiddetti *soft-mist*, di recente immissione sul mercato e dei quali al momento l'unico tipo disponibile è il Respimat®<sup>1-3</sup>. Infine, altri dispositivi molto utilizzati, specie in ambito ospedaliero per il trattamento delle riacutizzazioni, sono i nebulizzatori; questi possono essere distinti, sulla base della modalità di formazione dell'aerosol, in nebulizzatori pneumatici e nebulizzatori a ultrasuoni<sup>4</sup>.

### Principali dispositivi per la somministrazione di farmaci inalatori

#### Inalatori contenenti farmaco predosato e pressurizzato

I pMDIs sono dispositivi inalatori molto utilizzati per la loro praticità d'uso e ampia disponibilità di farmaci<sup>1-3</sup>. La generazione dell'aerosol da parte dei pMDIs avviene grazie alla presenza di un propellente, senza richiedere al paziente flussi inspiratori particolarmente elevati. I componenti principali di un pMDI (Fig. 9) sono rappresentati da una bomboletta in alluminio contenente il farmaco associato, sotto forma di sospensione o soluzione, al propellente, un guscio in plastica e una valvola erogatrice<sup>1-3</sup>. Fino alla fine degli anni '90 i propellenti utilizzati per i pMDIs erano clorofluorocarburi (CFC); successivamente, questi propellenti, considerati dannosi per l'ozono, sono stati sostituiti dai propellenti idrofluoroalcani (HFA), consi-

derati maggiormente eco-compatibili<sup>1-3</sup>. I più recenti pMDIs sono dotati di un contatore di dose che consente al paziente di stabilire la dose residua di farmaco; in alcuni di essi il farmaco è presente sotto forma di soluzione caratterizzata da elevata percentuale di particelle di piccole dimensioni (circa 1,5 micron, *extrafine*)<sup>5</sup>. I principali vantaggi e svantaggi dei pMDIs sono ripostati in Tabella VI.

#### Inalatori contenente farmaco sotto forma di polvere secca

I DPIs sono erogatori portatili che rilasciano il farmaco sotto forma di polvere micronizzata<sup>1-3</sup>. Nella maggior parte dei DPIs presenti in commercio, il farmaco è costituito da particelle di dimensioni comprese tra 5 e 1,5 micron unite a particelle di lattosio, di maggiori dimensioni, che hanno la funzione di veicolare il farmaco stesso prevenendone l'aggregazione e favorendone l'inalazione da parte del paziente<sup>1-3</sup>. I DPIs possono essere distinti in monodose o multidose, a seconda del numero di dosi di farmaco contenuto nell'erogatore (Fig. 10)<sup>1-3</sup>. Nei DPIs monodose il farmaco è contenuto in singole capsule che, una volta posizionate all'interno dell'erogatore, sono forate da apposite lancette per consentire al paziente di inalare la polvere in esse contenuta. I DPIs multidose contengono fino a 120 dosi di farmaco presenti all'interno dell'erogatore e contenute in "blister" o all'interno di un vero e proprio serbatoio. Indipendentemente dal numero delle dosi contenute nell'erogatore, tutti i

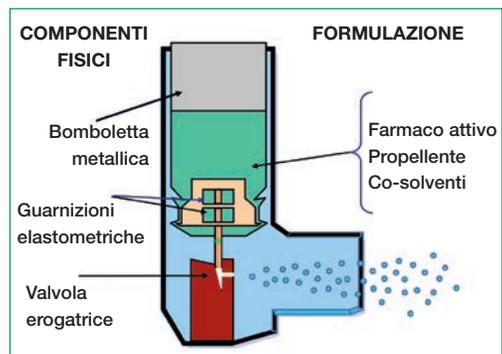


FIGURA 9. Inalatore contenente farmaco pressurizzato e predosato.

**TABELLA VI. Vantaggi e svantaggi dei principali dispositivi per la somministrazione dei farmaci inalatori.**

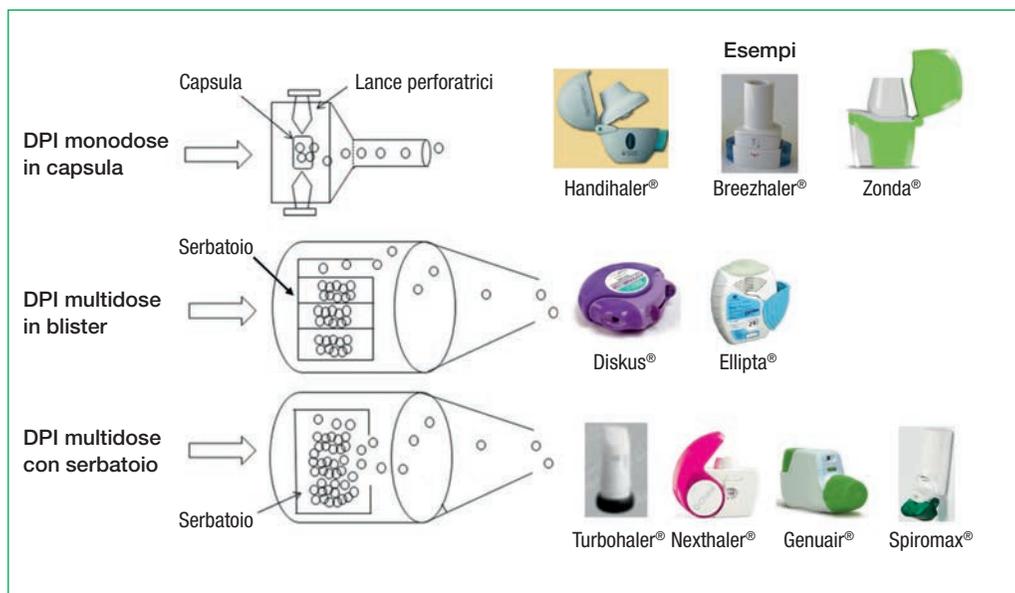
Tipo	Vantaggi	Svantaggi
pMDI tradizionale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Portatile e poco ingombrante</li> <li>• Non richiede preparazione</li> <li>• Nessun rischio di contaminazione</li> <li>• Elevata riproducibilità di ogni erogazione</li> <li>• Multidose</li> <li>• Ampia disponibilità di farmaci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessità di coordinazione tra inspirazione ed erogazione</li> <li>• Elevata deposizione orofaringea</li> <li>• Non tutti sono dotati di contatore di dose</li> <li>• Contiene propellenti</li> </ul>
pMDI che erogano particelle ultrafini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Portatile e poco ingombrante</li> <li>• Nessuna preparazione</li> <li>• Nessun rischio di contaminazione</li> <li>• Elevata riproducibilità di ogni erogazione</li> <li>• Elevata deposizione di farmaco specie a livello delle vie aeree periferiche</li> <li>• Minore deposizione di farmaco a livello orofaringeo</li> <li>• Possibilità di dimezzare la dose di corticosteroidi in pazienti che utilizzavano pMDI tradizionali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pochi farmaci disponibili</li> <li>• Necessità di coordinazione tra respirazione ed erogazione</li> <li>• Non tutti dotati di contatore di dose</li> <li>• Periodo di validità breve per erogatore contenente formoterolo</li> </ul>
DPI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non richiede nessuna coordinazione tra inspirazione ed erogazione</li> <li>• Assenza di propellente</li> <li>• Presenza di contatori di dose</li> <li>• Portatile e poco ingombrante</li> <li>• Spesso multidose</li> <li>• Non contiene propellenti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richiedono passaggi in numero variabile per la preparazione della dose da inalare</li> <li>• Alcuni di essi sono monodose</li> <li>• Necessitano di un flusso minimo inspiratorio per inalare il farmaco</li> <li>• Può non essere indicato durante le riacutizzazioni di malattia</li> <li>• Può determinare elevata deposizione orofaringea</li> <li>• In genere più costoso rispetto ai pMDI</li> <li>• Necessità frequente di conservazione in luogo fresco e asciutto</li> </ul>

DPIs sono costituiti da una camera contenente il farmaco, un compartimento dove avviene la creazione dell'aerosol e un boccaglio: tutti questi componenti concorrono a determinare la resistenza al flusso dell'erogatore<sup>6</sup>. A differenza dei pMDIs, i DPIs non contengono propellente e sono attivati direttamente dal flusso inspiratorio del paziente. È raccomandato che l'inspirazione attraverso un DPI avvenga nella maniera più rapida e profonda possibile<sup>16</sup>; questo perché il flusso inspiratorio del paziente, interagendo con la resistenza dell'inalatore, crea la turbolenza necessaria a staccare le particelle di farmaco da quelle del lattosio e disperderle come aerosol nelle vie aeree<sup>16</sup>. La mancanza di un'inalazione rapida può determinare un ridotto distacco delle particelle di farmaco dal lattosio e, di conseguenza, l'emissione di particelle di grandi dimensioni che, anziché raggiungere i polmoni, si depositano solo nel cavo orale<sup>16</sup>. È opinione condivisa che sia necessario un flusso inalatorio pari ad almeno 30-60 L/min per ottenere il livello minimo di turbolenza capace di staccare le particelle di farmaco dal lattosio<sup>16</sup>. I DPIs differiscono dai pMDIs anche per il fatto di richiedere vari passaggi per la preparazione e inalazione della dose di farmaco<sup>1</sup>. Nei DPIs in capsule monodose i passaggi sono spesso numerosi (in genere 8), mentre i DPI multidose di più recente sviluppo e introduzione sul mercato richiedo-

no solo 3 passaggi per completare la preparazione e inalazione del farmaco. I principali vantaggi e svantaggi dei DPIs sono riportati in Tabella VI.

### Corretto uso dei dispositivi inalatori

Un aspetto importante della terapia inalatoria è rappresentato dalla corretta modalità d'impiego degli erogatori, in quanto una tecnica inadeguata può ridurre notevolmente la quota di farmaco che raggiunge i polmoni, compromettendo grandemente l'efficacia terapeutica del farmaco. Indipendentemente dal tipo di erogatore utilizzato è consigliabile effettuare un'inalazione il più profonda possibile<sup>1</sup>; tuttavia, con i pMDIs l'inalazione deve essere lenta, pari a una durata di circa 5 secondi, mentre quando si impiegano DPIs è necessaria un'inalazione quanto più possibile rapida fin dall'inizio dell'inspirazione<sup>1</sup>. È di fondamentale importanza che il medico controlli periodicamente la tecnica inalatoria del paziente<sup>1</sup> e lo istruisca al corretto uso dell'inalatore mediante dimostrazioni pratiche con inalatori contenenti placebo o materiale didattico, quali ad esempio video<sup>7</sup>. È stato dimostrato che un miglioramento della tecnica inalatoria, ottenibile anche con istruzione di breve durata, si associa a un miglior controllo dell'asma e degli outcome della BPCO<sup>7</sup>. Numerosi studi<sup>7-9</sup> hanno



**FIGURA 10.** Tipi di dispositivi di polvere secca (DPI): esempi.

evidenziato che una percentuale di pazienti compresa tra il 28 e il 68% non utilizza il proprio inalatore, sia pMDI o DPI, in maniera adeguata per ottenere gli effetti terapeutici dal farmaco. Gli errori più frequentemente commessi dai pazienti nell'uso dei pMDI sono la mancata coordinazione tra erogazione e inalazione e un'inspirazione troppo rapida<sup>1-3 7-9</sup>. Per ridurre la necessità di coordinazione tra erogazione e inalazione, i pMDI possono essere utilizzati in associazione a distanziatori o spaziatori<sup>10</sup>. Questi ultimi possono essere dei semplici tubi cilindrici, generalmente di volume < 100 ml, nei quali il paziente inspira prima di attivare il pMDI, oppure delle camere di inalazione, di dimensioni maggiore (fino a 800 ml), di forma conica o trapezoidale, dotate di una o due valvole, specificamente progettate per consentire al paziente di attivare il pMDI prima di iniziare l'inspirazione. Tali dispositivi variano per materiale di costruzione (plastica, metallo) e possono essere equipaggiati con maschere. Anche semplici bottigliette di plastica o bicchieri di carta con un foro praticato sul fondo, da cui si somministra lo spray, possono essere usati come rudimentali spaziatori per migliorare la tecnica inalatoria del paziente. In generale i distanziatori facilitano l'uso dei pMDI nei soggetti poco collaboranti, riducono la deposizione orofaringea di farmaco, aumentano la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni, migliorando la risposta clinica<sup>10</sup>.

Gli errori più frequentemente osservati con i DPI sono inspirare troppo debolmente attraverso il boc-

caglio o non espirare attraverso l'erogatore<sup>8</sup>. In entrambi i casi tali errori determinano un'inefficace dispersione della polvere di aerosol nelle vie aeree. Con i DPI si osservano spesso errori nella preparazione del dispositivo; ciò accade soprattutto per i DPI che necessitano di numerosi passaggi di preparazione del dispositivo prima dell'inalazione del farmaco<sup>8</sup>. L'età avanzata e/o la presenza di comorbidità, quali ad esempio disturbi neurologici, osteoarticolari, visivi e uditivi, possono rendere ulteriormente difficile l'uso dei dispositivi inalatori. Dal momento che una tecnica di inalazione errata può compromettere l'efficacia del trattamento, è importante sviluppare dispositivi inalatori che risultino di facile uso dalla maggior parte dei pazienti. Peraltro alcuni studi dimostrano come la facilità d'impiego di un erogatore e la presenza di un contatore di dosi siano stati indicati dai pazienti come le caratteristiche più importanti di un dispositivo ideale<sup>1</sup>.

Un dispositivo DPI che necessiti di pochi passaggi per preparare e inalare la dose di farmaco può ridurre gli errori dei pazienti e potenzialmente migliorare l'aderenza terapeutica. Un esempio di tale dispositivo è rappresentato da DPI Ellipta® (GSK, UK), un nuovo inalatore a polvere secca, multidose, attivato dal respiro, approvato per l'uso in paziente affetti da asma bronchiale o BPCO e sviluppato per l'erogazione di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione di tipo anticolinergico (umeclidinio cloridato) o di combinazione fissa del broncodilatatore beta-adrenergico a lunga durata

d'azione (vilanterolo) con lo steroide fluticasone fuoroato<sup>11</sup>. L'Ellipta® si caratterizza per una notevole facilità di uso: infatti per utilizzare in maniera corretta si deve seguire un semplice processo che prevede 3 passaggi consecutivi:

- 1) spostare il cappuccio protettivo verso il basso fino a sua completa apertura, identificata da un rumore (click); tale operazione può essere effettuata dalla stragrande maggioranza dei pazienti poiché richiede un minimo sforzo;
- 2) stringere saldamente il boccaglio tra le labbra e inalare profondamente e rapidamente fin dall'inizio dell'inalazione; staccarsi dall'Ellipta® e trattenere il respiro per almeno 5 secondi o finché possibile dal paziente;
- 3) spostare verso l'alto il cappuccio protettivo in modo da proteggere il boccaglio.

L'erogatore Ellipta® è fornito di indicatore di dosi che, diminuendo a ogni singola dose caricata, indica il numero di dosi rimanenti contenute nell'inalatore. L'inalatore è caratterizzato da resistenza al flusso aereo di bassa entità<sup>11</sup>.

Un recente studio effettuato in paziente affetti da asma o BPCO ha dimostrato che l'uso di Ellipta® si associa a un numero di errori significativamente inferiore rispetto a quelli evidenziabili con i pMDIs e con gli erogatori in polvere Diskus® e Turbohaler®, risultando quindi più semplice e intuitivo; questo risultato è verosimilmente legato al numero minore di manovre richieste per utilizzare correttamente Ellipta® rispetto agli altri erogatori studiati<sup>11</sup>.

La preferenza espressa dal paziente per uno specifico inalatore può avere impatto positivo sull'aderenza al trattamento<sup>12</sup>. È stato dimostrato che il paziente che mostra una preferenza per uno specifico inalatore ha una probabilità minore di compiere errori utilizzando l'inalatore prescelto, ottiene maggiori benefici dal trattamento farmacologico e presenta un migliore decorso di malattia<sup>12</sup>. Per questi motivi, la preferenza espressa dai pazienti verso un dispositivo inalatorio è considerato un importante parametro di valutazione che viene sempre incluso negli studi clinici effettuati su farmaci inalatori. In questo senso, uno studio recente ha dimostrato che la preferenza espressa dalla maggior parte dei pazienti asmatici o BPCO, valutata mediante un questionario standardizzato in termini di convenienza ed efficacia di utilizzo, risulta essere superiore per Ellipta® rispetto ai dispositivi in polvere Turbohaler® e Diskus®<sup>11</sup>.

## Conclusioni

A oggi non esiste un dispositivo inalatorio "ideale" che racchiuda tutte le seguenti caratteristiche positive: elevata efficienza, ampia disponibilità di farmaci, basso costo e gradimento del paziente. Al contrario, ogni

tipo di inalatore presenta vantaggi e svantaggi che lo possono rendere più o meno ideale per un determinato tipo di paziente. Al fine di ottimizzare la terapia inalatoria, la scelta dell'inalatore risulta importante quanto quella del principio attivo da somministrare e risulta strettamente associata al raggiungimento dell'obiettivo del trattamento inalatorio: massimizzare la deposizione di farmaco nelle vie aeree, minimizzando il più possibile la deposizione a livello dell'orofaringe. Anche se non esistono chiare evidenze su quali siano i criteri da seguire per la prescrizione di un inalatore rispetto a un altro, è raccomandabile che il medico, al momento della prescrizione, scelga l'inalatore potenzialmente più idoneo considerando la forza inspiratoria del paziente e la sua capacità di coordinare l'attivazione dell'inalatore con l'inspirazione<sup>1</sup>. Indipendentemente dal dispositivo prescritto, il corretto utilizzo di un dispositivo inalatorio è un elemento cruciale ai fini di un efficace controllo dell'asma e della BPCO. È stato dimostrato che errori commessi dai pazienti nell'utilizzo degli inalatori risultano in una scarsa aderenza al trattamento e, di conseguenza, peggioramento del controllo dell'asma e della BPCO. È quindi indispensabile da parte del medico verificare a ogni visita il corretto utilizzo dell'inalatore da parte del paziente, correggendone eventuali errori.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. *What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies*. Eur Respir J 2011;37:1308-31.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011;377:1032-45.
- <sup>4</sup> Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers*. Eur Respir J 2001;18:228-42.
- <sup>5</sup> Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. *Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulites technology*. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:290-303.
- <sup>6</sup> Azouz W, Chrystyn H. *Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice*. Prim Care Respir J 2012;21:208-13.
- <sup>7</sup> Crompton GK, Barnes PJ, Broeder M, et al. *The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team*. Respir Med 2006;100:1479-94.
- <sup>8</sup> Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. *Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management*

- of patients with asthma and COPD.* Respir Med 2008;102:593-604.
- <sup>9</sup> Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. *Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control.* Respir Med 2011;105:930-8.
- <sup>10</sup> Lavorini F, Fontana GA. *Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices.* Exp Opin Drug Deliv 2009;6:91-102.
- <sup>11</sup> van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, et al. *A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA® with other inhaler devices.* NPJ Prim Care Respir Med 2016;26:16079.
- <sup>12</sup> Lavorini F, Fontana GA. *Inhaler technique and patient's preference for dry powder inhaler.* Exp Opin Drug Deliv 2014;11:1-3.

### Cenni di fisiologia per l'utilizzo dei broncodilatatori

Una descrizione schematica dell'innervazione delle vie aeree è fondamentale per capire come funzionano i broncodilatatori e perché hanno un'utilità clinica. Il tono delle vie aeree è principalmente controllato dal nervo vago. I nervi parasimpatici trasportati nel nervo vago producono un tono basale stabile e facilmente reversibile della muscolatura liscia delle vie aeree (Fig. 11).

Le fibre nervose parasimpatiche pregangliari si propagano alle vie respiratorie e formano sinapsi colinergiche con neuroni postgangliari tramite gangli parasimpatici delle vie aeree. I gangli parasimpatici delle vie aeree sono associati principalmente alle vie aeree più grandi, ma le successive fibre postgangliari innervano tutte le strutture lungo l'albero delle vie aeree. L'innervazione della muscolatura liscia bronchiale è completata da fibre non-adrenergiche non-colinergiche (NANC). Que-

sto sistema controlla il tono della muscolatura liscia e quindi del calibro delle vie aeree. Interviene inoltre nel controllo della secrezione delle ghiandole delle vie aeree e della microvascolarizzazione delle vie respiratorie. La muscolatura liscia non ha innervazione simpatica diretta, sebbene esistono recettori beta2-adrenergici sulla muscolatura liscia. Ci sono prove, tuttavia, di un input simpatico sui gangli parasimpatici che controlla il rilascio di acetilcolina.

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore "classico" del sistema nervoso parasimpatico a livello sia della trasmissione gangliare, sia delle giunzioni neuroeffettrici.

L'acetilcolina agisce su diversi tipi di recettori muscarinici distribuiti nel polmone.

Sono stati identificati 5 diversi sottotipi di recettori muscarinici ( $M_1$ - $M_5$ ) (Tab. VII). Di questi, solo 3 hanno influenza nella funzione polmonare.

I recettori muscarinici sono espressi in quasi tutti i tipi di cellule delle vie aeree e del tessuto polmonare, comprese le vie aeree e la muscolatura liscia vascolare, diverse cellule epiteliali superficiali e ghiandolari, cellule endoteliali e varie cellule infiammatorie (Tab. VIII).

Il recettore  $M_1$  sembra essere espresso in particolare nel tessuto polmonare periferico e nella parete alveolare, mentre  $M_2$  e  $M_3$  rappresentano la maggiore popolazione nelle vie aeree più grandi.

In condizioni "fisiologiche" la contrazione della muscolatura liscia bronchiale è indotta da acetilcolina e mediata principalmente dal sottotipo  $M_3$ . Il recettore  $M_2$  agisce in modo opposto, infatti la sua attivazione porta a un'inibizione dell'adenil-ciclastasi. Funzionalmente l'attivazione del recettore  $M_2$  attenua l'aumento di AMPc indotto dai recettori beta2-adrenergici, opponendosi in un certo modo al loro effetto rilassante.

I recettori muscarinici regolano anche il rilascio di acetilcolina sia a livello gangliare, sia a livello della giunzione neuromuscolare. In particolare l'attivazione del recettore post-sinaptico  $M_1$  a livello gangliare promuove il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare. A questo livello il recettore presinaptico  $M_2$  si oppone al rilascio di acetilcolina. Questa azione bilanciata è determinante nel mantenere l'omeostasi del tono broncomotore.

In termini farmacologici bisogna considerare che il recettore  $M_2$  protegge dalla broncoconstrizione, regola



FIGURA 11. Regolazione del tono bronco-motore.

**TABELLA VII. Recettori muscarinici.**

Tipo	Funzione
M <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potenziale eccitatorio postsinaptico nei <u>gangli del SNA</u></li> <li>Secrezione delle <u>ghiandole salivari</u> e dello <u>stomaco</u></li> <li>Nel <u>SNC</u> (memoria e movimento)</li> </ul>
M <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuzione della <u>frequenza cardiaca</u></li> <li>Riduzione della forza contrattile dell'<u>atrio</u></li> <li>Riduzione della conduzione atrio-ventricolare</li> <li>Nel <u>SNC</u></li> </ul>
M <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contrazione del muscolo liscio</li> <li>Incremento delle secrezioni delle <u>ghiandole endocrine</u> e delle <u>ghiandole esocrine</u>, tra le quali <u>ghiandole salivari</u> e dello <u>stomaco</u></li> <li>Nel <u>SNC</u></li> <li>Accomodazione visiva</li> <li><u>Vasodilatazione</u></li> <li>Induzione dell'emesi</li> </ul>
M <sub>4</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regolazione del movimento</li> <li>Nel <u>SNC</u></li> </ul>
M <sub>5</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nel <u>SNC</u></li> </ul>

la frequenza cardiaca e il suo blocco può favorire la broncocostrizione e aumentare la frequenza cardiaca. L'effetto broncocostrittore dell'acetilcolina è mediato principalmente attraverso i recettori M<sub>3</sub> situati sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, mentre i recettori M<sub>1</sub> aumentano i riflessi colinergici. Al contrario, i recettori M<sub>2</sub> sulle terminazioni colinergiche del nervo inibiscono il rilascio di acetilcolina, riducendo così la broncocostrizione e non dovrebbero essere bloccati. La secrezione di muco è ampiamente mediata dai recettori M<sub>3</sub> e il blocco del recettore M<sub>3</sub> può anche ri-

durare l'ipersecrezione del muco. Pertanto, idealmente un farmaco antimuscarinico dovrebbe bloccare solo i recettori M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub>.

### Sistema adrenergico

Per quanto riguarda l'innervazione simpatica, è noto che le fibre simpatiche innervano le ghiandole della sottomucosa, i vasi sanguigni e i gangli parasimpatici, tuttavia l'innervazione adrenergica simpatica della muscolatura liscia bronchiale è praticamente inesistente. Nonostante la mancanza di innervazione adrenergica diretta della muscolatura liscia, recettori adrenergici, soprattutto beta2, sono presenti in tutto il polmone. Inoltre i nervi simpatici presenti nei gangli parasimpatici possono regolare in senso inibitorio il rilascio di acetilcolina.

Infine i recettori beta2-adrenergici sono anche espressi su molte cellule proinfiammatorie e immunitarie, tra cui mastociti, macrofagi, neutrofilii, linfociti, eosinofili, cellule epiteliali ed endoteliali e cellule alveolari di tipo I e II. In questo complesso sistema di regolazione s'inseriscono i farmaci attivi nella BPCO.

### Agonisti del recettore beta2-adrenergico

La stimolazione dei recettori beta2-adrenergici comporta un incremento dell'AMP ciclico endocellulare, il quale porta all'attivazione della protein-chinasi A, la quale inibisce la fosforilazione della miosina e riduce la concentrazione intracellulare di calcio ionico, con conseguente rilassamento e determinazione di un effetto di tipo broncodilatatore con risoluzione del broncospasmo.

### Beta2-adrenergici a breve durata d'azione

Gli agonisti del recettore beta2-adrenergico a breve durata d'azione (SABA) possono essere suddivisi in 2

**TABELLA VIII. Espressione dei recettori muscarinici sulle cellule delle vie aeree e i loro principali effetti.**

Cellula	Espressione del recettore muscarinico	Effetto funzionale
Neurone	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub>	Neurotrasmissione
Cellula muscolare liscia delle vie aeree	M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Broncocostrizione via M <sub>3</sub>
Ghiandola epiteliale	M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub>	Secrezione di muco via M <sub>3</sub>
Ghiandola sottomucosa	M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub>	Secrezione di muco via M <sub>3</sub>
Fibroblasti	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Proliferazione, produzione di matrice extracellulare
Mastociti	M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub>	Inibizione del rilascio di istamina
Macrofago	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Produzione di citochine
Linfocita	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Produzione di citochine
Neutrofilii	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Produzione di citochine
Eosinofili	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Sconosciuto

grandi gruppi in base alla durata dell'azione dopo inalazione di dosi convenzionali:

- 1) le catecolamine isoprenalina e rimiterolo, che hanno un'azione molto breve da 1 a 2 ore;
- 2) quelli convenzionalmente descritti come short acting, come fenoterolo, salbutamolo e terbutalina, che sono attivi da 3 a 6 ore. Di questi, praticamente è rimasto all'uso clinico e per impieghi particolari solo salbutamolo.

Salbutamolo (conosciuto anche con il nome di albuterolo) è un composto, a breve durata d'azione, con attività di tipo agonista selettivo sui recettori beta2-adrenergici. Il gruppo butile terziario della molecola lo rende più selettivo per i recettori beta2. Il farmaco in uso clinico è una miscela racemica di cui l'(R)-enantiomero evidenzia l'attività.

Dopo l'inalazione di salbutamolo, la massima broncodilatazione può essere osservata entro pochi minuti. Tuttavia, salbutamolo a causa della sua idrofilia si lega solo debolmente al recettore e si diffonde rapidamente di nuovo nella microcircolazione. Da questo deriva la sua breve durata d'azione (4-6 ore). Comunque per il suo rapido inizio d'azione, salbutamolo di solito viene considerato il farmaco di scelta per il trattamento in acuto dei sintomi da broncospasmo.

### Agonisti del recettore beta2-adrenergico a lunga azione

I beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), come salmeterolo e formoterolo, forniscono una broncodilatazione della durata di 12 ore.

Sebbene formoterolo e salmeterolo siano entrambi potenti ed efficaci agonisti beta2-adrenergici, le loro diverse strutture chimiche conferiscono marcate caratteristiche farmacologiche differenti.

#### *Salmeterolo*

Salmeterolo in particolare si lega al beta2-adrenorecettore tramite il "gruppo di testa" (simile a salbutamolo), mentre la coda lipidica si lega a un exosite secondario. Questo, accanto alla lipofilia, conferisce la lunga durata dell'azione. Il legame della coda lipidica con l'exosite, previene la dissociazione di salmeterolo dal recettore. La molecola di salmeterolo è 10.000 volte più lipofila di quella di salbutamolo: questo comporta un accumulo nella membrana e un processo lento di legame al recettore. Di conseguenza l'inizio dell'azione di salmeterolo è più lento rispetto a salbutamolo.

#### *Formoterolo*

Formoterolo agisce come un agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici e si presenta in forma racemica. Il farmaco presenta un inizio d'azione molto rapido, simile a salbutamolo, e un effetto broncodilatatore che si prolunga fino a 12 ore dall'assunzione.

Il farmaco è meno lipofilo di salmeterolo. Questo gli consente una partizione all'interno della membrana cellulare, che determina un rapido inizio d'azione e una durata che arriva alle 12 ore.

#### *Indacaterolo*

Indacaterolo è un composto a durata d'azione ultra lunga, con attività di tipo agonista selettivo sui recettori beta2-adrenergici. La molecola è considerata la capostipite dei cosiddetti composti ultra-LABA, dall'inglese ultra *Long Acting  $\beta$ 2-Agonists*. Il farmaco, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, garantisce una broncodilatazione che si prolunga per almeno 24 ore dall'assunzione. Dopo l'inalazione è stato riscontrato un rapido inizio di azione, pressoché entro 5 minuti dall'assunzione.

#### *Olodaterolo*

Olodaterolo è una molecola adrenergica, agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici, diffusi a livello della muscolatura liscia bronchiale. L'inizio è molto rapido, simile a indacaterolo, e la broncodilatazione si mantiene per 24 ore.

#### *Vilanterolo*

Vilanterolo è un agonista beta2-adrenergico altamente selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Derivato da salmeterolo, rispetto a questo ha un rapido inizio d'azione simile a indacaterolo e una durata d'azione che si mantiene per 24 ore.

## Caratteristiche comparative

Tutti i LABA sopra descritti hanno mostrato efficacia negli studi clinici, tuttavia appare interessante analizzare alcune caratteristiche farmacodinamiche comparative.

### Affinità per il recettore beta2-adrenergico

La Tabella IX mostra l'affinità dei LABA per il recettore, misurata come pKi (trasformazione in logaritmo della Ki). Appare evidente che salmeterolo, vilanterolo e olodaterolo hanno una maggiore affinità per il recettore beta2 rispetto a formoterolo e indacaterolo. Bisogna ammettere che una maggiore affinità non si traduce necessariamente in una maggiore attività clinica. Numerosi fattori essenzialmente farmacocinetici condizionano la quantità di farmaco che arriva sul recettore. Infatti di solito le differenze di affinità vengono compensate dalla dose.

### Potenza

La potenza viene di solito misurata su bronchi umani isolati in rilassamento completo o dopo stimolazione con istamina o acetilcolina (Tab. X).

Come si vede dalla Tabella, vilanterolo e formoterolo appaiono i beta2-agonisti più potenti. Tuttavia anche in questo caso valgono le stesse considerazioni fatte

**TABELLA IX. Affinità dei beta-agonisti per il recettore beta2-adrenergico.**

Farmaco	pKi
Salmeterolo	9,61
Vilanterolo	9,42
Olodaterolo	9,14
Formoterolo	8,05
Indacaterolo	7,92
Salbutamolo	6,25

**TABELLA X. Potenza dei vari beta-agonisti sul rilassamento della muscolatura liscia bronchiale.**

Farmaco	Potenza pEC50
Vilanterolo	10,37
Formoterolo	10,14
Olodaterolo	9,93
Salmeterolo	9,8
Indacaterolo	9,48
Salbutamolo	7,31

**TABELLA XI. Inizio d'azione (onset) e specificità per il recettore beta1-adrenergico dei vari beta-agonisti.**

	Onset (min)	Specificità $\beta_2/\beta_1$
Salbutamolo	≈ 5	27
Salmeterolo	≈ 15	3000
Formoterolo	≈ 7	150
Indacaterolo	≈ 5	16
Olodaterolo	≈ 5	65
Vilanterolo	≈ 5	2400

per l'affinità di legame con il recettore. Le differenze di potenza vengono compensate con la dose.

### Onset e specificità

Questi 2 parametri hanno un significato sicuramente clinico sia per l'inizio d'azione, sia per la tollerabilità.

Come si vede nella Tabella XI, tutti i LABA hanno un onset che si verifica in pochi minuti dopo la somministrazione. Come detto in precedenza, salmeterolo appare il più lento nel determinare l'inizio dell'azione. Pertanto tra i nuovi LABA non ci sono differenze apprezzabili.

Discorso diverso è la specificità, infatti questa viene ottenuta dal rapporto di affinità tra il recettore beta2- e

beta1-adrenergico. Minore è il rapporto e maggiore è la possibilità che il farmaco possa stimolare i recettori beta1-adrenergici cardiaci. Come si vede nella Tabella, tutti i beta2-agonisti hanno una maggiore selettività per il recettore beta2-adrenergico. Appare evidente comunque che salmeterolo e vilanterolo sono i più selettivi, pertanto il rischio potenziale di effetti avversi cardiovascolari è notevolmente ridotto.

### Antimuscarinici

Visto il ruolo centrale regolatorio sia del tono broncomotore, sia delle secrezioni bronchiali, farmaci inibitori dei recettori muscarinici possono giocare un ruolo molto importante nella terapia della BPCO.

Il primo farmaco, inteso come molecola attiva, impiegata in questo senso è stata atropina.

Sfortunatamente, atropina ha una buona diffusione nella circolazione sistemica e penetra la barriera emato-encefalica, determinando numerosi effetti collaterali sistemici che limitano la sua utilità clinica. Per questo motivo è stata progressivamente abbandonata. La scoperta di derivati ammonio-quaternari ha rinnovato l'interesse per i farmaci anticolinergici. Oggi disponiamo di molecole antimuscariniche scarsamente assorbite dalle mucose e che attraversano la barriera ematoencefalica con difficoltà.

### Antagonisti del recettore muscarinico a breve azione (SAMA)

Ipratropio bromuro è stato il primo antimuscarinico di largo impiego utilizzato per inalazione, seguito da ossitropio. Sono farmaci anticolinergici la cui durata d'azione è di circa 6-8 ore.

#### Ipratropio bromuro e ossitropio bromuro

Ipratropio bromuro è scarsamente assorbito dalla mucosa orale e nasale, e il farmaco ingerito è scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale. È un antagonista dei recettori  $M_1$ ,  $M_2$  e  $M_3$  non selettivo. Ipratropio bromuro inizia ad agire entro 15-30 minuti, ma la massima broncodilatazione può richiedere fino a 90 minuti. La durata dell'azione è di circa 6 ore, pertanto viene somministrato 4 volte al giorno.

Ossitropio bromuro è un composto anticolinergico quaternario che, a differenza di ipratropio, è derivato da scopolamina invece da atropina. Tuttavia anche se di derivazione diversa da ipratropio bromuro, presenta caratteristiche simili. Il picco di broncodilatazione può richiedere da 60 a 90 minuti e la sua durata è da 5 a 8 ore. Il suo effetto broncodilatatore è simile a quello di ipratropio bromuro, ma ossitropio ha una durata leggermente più lunga. Ci sono poche prove che questa durata più lunga offra reali vantaggi clinici. Ossitropio bromuro viene solitamente somministrato 3 volte al giorno.

## Antagonisti del recettore muscarinico a lunga azione (LAMA)

### *Tiotropium bromuro*

Tiotropium bromuro è stato il primo antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione. Sebbene tiotropio bromuro si leghi a tutti e 3 i recettori muscarinici, si dissocia molto più velocemente da  $M_2$ . Questo si traduce in una sorta di azione antagonista selettiva per sottotipi recettoriali  $M_1$  e  $M_3$ . L'attività farmacologica prolungata è il risultato della sua lenta dissociazione da  $M_1$  e  $M_3$ . L'emivita del complesso tiotropium bromuro-recettore  $M_3$  è di circa 35 ore (è presumibile che questo tempo di emivita *in vivo* nell'uomo sia inferiore), rispetto a 0,3 ore per ipratropio bromuro. Il meccanismo che consente la lunga permanenza di tiotropio bromuro su  $M_3$  non è completamente noto. Il picco di broncodilatazione con tiotropio bromuro si verifica tra 1 e 3 ore dalla somministrazione, con miglioramenti del FEV<sub>1</sub> per circa 24 ore, consentendo una dose singola giornaliera.

### *Glicopirronio bromuro*

Glicopirronio bromuro è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione. *In vitro*, glicopirronio si lega con elevata affinità a tutti i recettori muscarinici bronchiali, ma ha una selettività da 4 a 5 volte superiore per i recettori  $M_1$  e  $M_3$  umani rispetto al recettore umano  $M_2$ . Glicopirronio ha anche diverse cinetiche di dissociazione per i 3 recettori muscarinici, con un'emivita di dissociazione decisamente maggiore per  $M_3$  e  $M_1$ . Pertanto il farmaco mostra una selettività funzionale per  $M_1$  e  $M_3$ . Rispetto a tiotropio bromuro, glicopirronio ha un inizio più rapido di azione sia *in vitro* sia *in vivo* in modelli animali. Questo è legato sia alle costanti di affinità di legame all'equilibrio più basse, sia a una cinetica di legame più veloce.

### *Acclidinio bromuro*

Acclidinio bromuro è un nuovo antagonista muscarinico inalatorio a lunga durata d'azione. Acclidinio mostra affinità subnanomolare per i 5 recettori muscarinici umani ( $M_1$ - $M_5$ ). La velocità di associazione per il re-

cettore  $M_3$  è maggiore rispetto a tiotropio, determinando una più rapida comparsa di azione. L'emivita di residenza di acclidinio sul recettore  $M_2$  è più breve rispetto a quella sul recettore  $M_3$ , dimostrando selettività funzionale del recettore  $M_3$ . La durata d'azione è simile a tiotropio. Tuttavia, nei bronchi umani isolati, acclidinio bromuro ha un inizio più rapido e una durata d'azione più breve rispetto a tiotropio bromuro. Acclidinio bromuro ha il vantaggio della rapida inattivazione idrolitica una volta assorbita nel plasma, migliorando così il suo profilo di sicurezza. Pertanto, in queste condizioni, acclidinio mostra un indice terapeutico maggiore rispetto a tiotropio.

### *Umeclidinio bromuro*

Umeclidinio bromuro è un nuovo antagonista muscarinico inalatorio a lunga durata d'azione. Umeclidinio mostra affinità per i 5 recettori muscarinici umani ( $M_1$ - $M_5$ ). Tuttavia esiste una notevole differenza di affinità e cinetica tra i diversi recettori. L'affinità per il recettore  $M_3$  è circa 10 volte più alta rispetto a  $M_1$  e  $M_2$ . L'emivita di residenza di umeclidinio sul recettore  $M_2$  è di gran lunga più breve (circa 9 verso circa 83 minuti) rispetto a quella sul recettore  $M_3$ , dimostrando selettività funzionale per recettore  $M_3$ . La durata d'azione è simile a tiotropio.

## Caratteristiche comparative dei LAMA

Tutti i LAMA sopra descritti hanno mostrato efficacia clinica negli studi effettuati. Tuttavia quando farmaci della stessa classe non vengono valutati in studi *testa a testa* è difficile fare valutazioni comparative per una serie di ragioni note (disegni di studio diversi, pazienti diversi ecc.). Pertanto, appare interessante valutare comparativamente le caratteristiche farmacologiche dei vari LAMA per un utilizzo clinico più informato e razionale.

### Affinità

Nella Tabella XII è riportata l'affinità dei vari antimuscarinici per i loro recettori. Tutti i farmaci hanno un'affinità farmacologicamente rilevante per tutti e 3 i recettori. Tuttavia esiste una sostanziale differenza di affinità quando si confronta il rapporto di affinità  $M_3/M_2$ . Appare evidente che umeclidinio e glicopirronio presen-

TABELLA XII. <i>pKi (log)</i> .				
	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_3/M_2$
<i>Acclidinium</i>	10,78	10,68	10,74	1,005
<i>Glycopyrronium</i>	10,09	9,67	10,04	1,075
<i>Tiotropium</i>	10,80	10,69	11,02	1,03
<i>Umeclidinium</i>	9,08	9,08	10,02	1,103
<i>Ipratropium</i>	9,40	9,53	9,58	1,005

**TABELLA XIII. Emivita di legame (h) sui recettori muscarinici dei vari antimuscarinici.**

	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
Acilidinium	6,4	1,8	10,7
Glycopyrronium	2,0	0,37	6,1
Tiotropium	10,5	2,6	27
Umeclidinium	-	0,16	1,37
Ipratropium	0,1	0,03	0,22

**TABELLA XIV. Emivita di legame sul recettore M<sub>3</sub> in condizioni fisiologiche e non-fisiologiche (h).**

	Non-fisiologiche	Fisiologiche
Acilidinium	10,7	-
Glycopyrronium	2,9-6,1	0,19
Tiotropium	7,7-27	0,77
Umeclidinium	-	1,37
Ipratropium	0,22	-

tano la maggiore selettività. A differenza dei farmaci beta2-adrenergici dove la differenza di affinità, entro certi limiti, non è un valore clinico, perché si corregge con la dose, nel caso degli antimuscarinici la differenza di affinità tra M<sub>2</sub> e M<sub>3</sub> può avere una rilevanza clinica, perché agendo su più recettori l'entità della dose può determinare differenze di risposta.

### Emivita di legame sui recettori

Questo è un punto fondamentale, perché la selettività dei farmaci per M<sub>3</sub> rispetto a M<sub>2</sub> si gioca molto sull'emivita di legame. Infatti, i nuovi LAMA presentano tutti un'affinità per M<sub>2</sub>, ma nonostante l'affinità sia alta per questo recettore, l'emivita di legame è molto bassa e questo si traduce per una selettività funzionale per M<sub>3</sub>.

Nella Tabella XIII sono elencate le emivite di legame riportate frequentemente in letteratura.

Dall'analisi dei dati appare che acilidinio, glicopirronio e tiotropio abbiano un'emivita di legame su M<sub>3</sub> abbastanza lunga da giustificare la monosomministrazione die, mentre umeclidinio abbia un'emivita relativamente bassa. Questo non appare congruente con i dati clinici che mostrano la durata di azione di umeclidinio per almeno 24 ore.

La ragione di questa discrepanza è legata al fatto che i dati sono ottenuti in studi *in vitro* e spesso in condizioni non fisiologiche (<http://jpet.aspetjournals.org>; <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.194456>).

La Tabella XIV riporta l'emivita di legame ottenuta in condizioni fisiologiche e non fisiologiche. Appare evidente che quando i valori vengono ottenuti in condizioni fisiologiche diventano confrontabili.

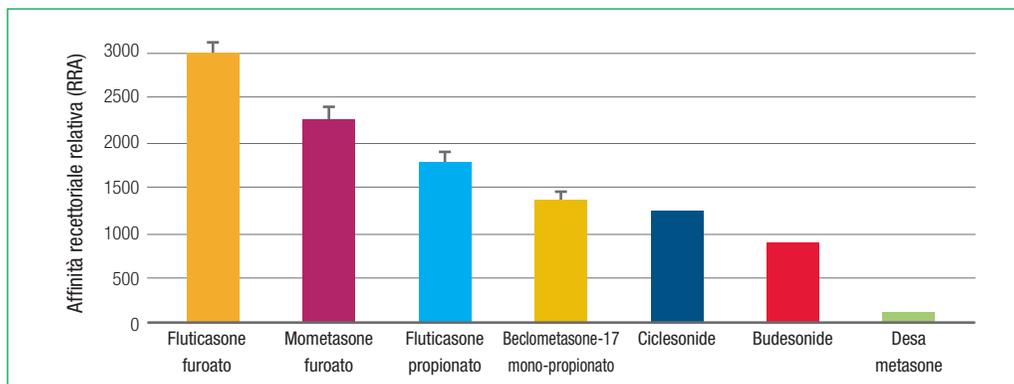
### Teofillina

Teofillina è una metilxantina simile nella struttura a caffeina e teobromina.

Rilassa direttamente il muscolo liscio umano *in vitro*, ma è un broncodilatatore relativamente debole con un'EC50 *in vitro* di 1,5x10<sup>-4</sup>M, che equivale a una concentrazione plasmatica di circa 67 mg/l. Tuttavia, l'intervallo terapeutico delle concentrazioni plasmatiche è stato stabilito tra 10 e 20 mg/l a causa di effetti collaterali inaccettabili a concentrazioni. Questo è il limite più importante di questo farmaco. Il suo basso indice terapeutico e la scoperta di nuovi farmaci broncodilatatori hanno determinato la quasi scomparsa di questo farmaco dall'uso clinico.

### Roflumilast

È un inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE-4) che, a causa della sua inibizione selettiva dell'isoenzima PDE 4, ha potenziali effetti antinfiammatori e modulatori nel sistema polmonare. Studi sugli animali e studi



**FIGURA 12.** Affinità dei glucocorticoidi per il recettore (da Valotis e Högger, 2007, mod.).

clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di roflumilast come agente antinfiammatorio e per l'uso in asma e BPCO, senza interazioni farmacologiche documentate e profilo di sicurezza favorevole.

Roflumilast può essere un'opzione aggiuntiva nel trattamento dell'asma e della BPCO. Tuttavia, il suo ruolo in terapia non è ancora ben definito, sono necessarie ulteriori ricerche per consolidarne il ruolo.

### I corticosteroidi inalatori

I corticosteroidi inalatori hanno rivoluzionato sicuramente il trattamento dell'asma e sono diventati il cardine della terapia per i pazienti con asma cronica. Nella BPCO sono stati ampiamente utilizzati in passato. Con il consolidarsi delle conoscenze sui broncodilatatori, il loro ruolo è attualmente molto discusso. Tuttavia vengono ancora usati, soprattutto nei pazienti con frequenti riacutizzazioni.

Gli steroidi inalatori hanno il grande vantaggio di essere quasi completamente inattivati al primo passaggio epatico. Pertanto gli effetti avversi tipici degli steroidi sono minimi o nulli.

La loro potenza è molto elevata e superiore agli steroidi per uso sistemico. L'affinità per il recettore è molto diversa tra le molecole (Fig. 12). Tuttavia la diversa affinità viene corretta per la dose, pertanto a livello clinico l'efficacia è sovrapponibile. Fluticasone furoato per le sue caratteristiche cinetiche può essere utilizzato una volta al giorno.

### Terapia farmacologica per la BPCO stabile

Attualmente non ci sono ancora trattamenti che hanno dimostrato di fermare o rallentare la progressione della BPCO. Pertanto la terapia farmacologica viene utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria, la tolleranza allo sforzo e lo stato generale di salute.

#### Broncodilatatori

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il FEV<sub>1</sub>. I farmaci broncodilatatori nei pazienti con BPCO sono più spesso indicati su base regolare per prevenire o ridurre i sintomi. La tossicità è dose-dipendente e si manifesta soprattutto a livello cardiovascolare. I pazienti

con comorbidità dell'apparato cardiovascolare vanno attentamente monitorati. L'utilizzo dei broncodilatatori a breve durata d'azione per terapie croniche non è generalmente raccomandato.

#### Beta2-agonisti

Sono in grado di migliorare in modo significativo il FEV<sub>1</sub> e i volumi del polmone, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione e il numero di ricoveri, ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul tasso di declino della funzione polmonare. Nella terapia a lungo termine bisogna preferire i farmaci a lunga durata d'azione (*long-acting beta2-agonists*, LABA).

Formoterolo e salmeterolo sono LABA da usare 2 volte al giorno.

Indacaterolo, olodaterolo e vilanterolo sono LABA da usare 1 volta al giorno.

*Gli effetti avversi.* La stimolazione dei recettori beta2-adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo e può potenzialmente indurre alterazioni del ritmo cardiaco in soggetti suscettibili. Possono indurre tremore muscolare, che di norma non rappresenta un problema, tuttavia in alcuni pazienti anziani può essere eccessivo e fastidioso, soprattutto se trattati con dosi più elevate di beta2-agonisti.

#### Farmaci antimuscarinici

I farmaci antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), vale a dire ipratropio e oxitropio, e antagonisti antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio e umeclidinio, agiscono sui recettori in diversi modi.

Anche per gli antimuscarinici vale la raccomandazione di usare i LAMA per terapie croniche.

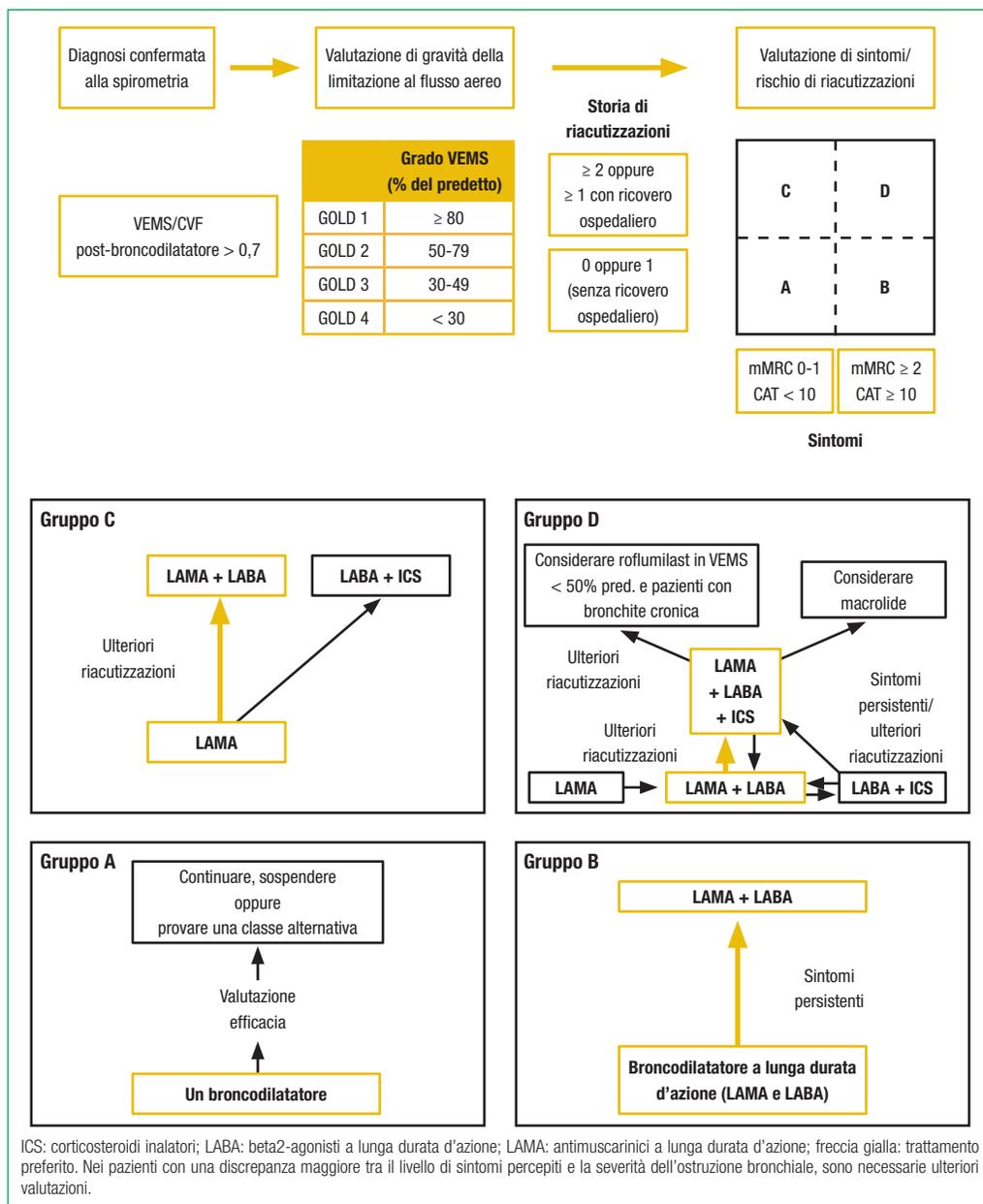
Tutti i LAMA hanno mostrato efficacia significativa verso placebo negli studi clinici.

Esistono alcuni studi di confronto "testa a testa" tra LAMA: glicopirronio 1/die da 50 µg vs tiotropio da 18 µg è stato testato in pazienti con BPCO da moderata a grave. Il trattamento in cieco per 12 settimane ha mostrato efficacia e sicurezza simili (Chapman et al., 2014).

Esistono solo 2 studi clinici con confronto diretto tra le molecole che hanno testato umeclidinio verso glicopirronio e umeclidinio verso tiotropio.

TABELLA XV. Combinazioni LABA-LAMA in un unico inalatore e dosaggi abituali per la BPCO.

Farmaco	Inalatore (mcg)	Durata d'azione (ore)
Formoterolo/aclidinio	12/400 (DPI)	12
Formoterolo/glicopirronio	9,6/18 (MDI)	12
Indacaterolo/glicopirronio	27,5/15,6 & 110/50 (DPI)	12-24
Vilanterolo/umeclidinio	25/62,5 (DPI)	24
Olodaterolo/tiotropio	5/5 (SMI)	24



**FIGURA 13.** Strumento di valutazione ABCD linee guida GOLD. È riportato l'algoritmo del trattamento farmacologico secondo il grado GOLD (le caselle evidenziate e le frecce indicano il percorso terapeutico preferenziale).

Lo studio di umeclidinio verso glicopirronio ha mostrato una tendenza di umeclidinio ad avere migliore efficacia ma senza raggiungere la significatività statistica. Al contrario lo studio di umeclidinio verso tiotropio ha mostrato una superiorità statistica di umeclidinio.

*Gli effetti avversi.* I farmaci anticolinergici per via inalatoria sono scarsamente assorbiti, il che limita gli effetti sistemici. L'ampio utilizzo di questa classe di agenti in una vasta gamma di dosaggi e condizioni cliniche si è dimostrato sicuro. L'effetto collaterale principale è la

secchezza delle fauci. Tuttavia come detto per i beta-stimolanti, in pazienti con alterazioni cardiache è consigliabile un attento monitoraggio.

### Terapia combinata con broncodilatatori

La combinazione di broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione (ad es. LABA-LAMA) hanno un impiego razionale. Esistono diverse ragioni fisiologiche per il potenziale beneficio della terapia combinata con anticolinergici e beta-agonisti.

- gli anticolinergici agiscono prevalentemente sulle grandi vie aeree prossimali, mentre i beta2-agonisti agiscono sulle vie aeree più distali;
- le 2 classi di farmaci causano la broncodilatazione attraverso meccanismi diversi: i beta-agonisti causano broncodilatazione direttamente agendo sul muscolo, gli anti-muscarinici causano la broncodilatazione riducendo il tono colinergico;
- la somministrazione concomitante di agenti adrenergici e anticolinergici fornisce rapida insorgenza e attività sostenuta nel tempo;
- può aumentare il grado di broncodilatazione con un minor rischio di effetti collaterali rispetto all'incremento del dosaggio di un singolo broncodilatatore.

Ci sono numerose combinazioni disponibili di LABA e LAMA in un unico inalatore (Tab. XV).

Tutte le combinazioni hanno mostrato maggiore efficacia verso i singoli componenti. Esiste solo uno studio *testa a testa* che ha confrontato vilanterolo/umeclidinio vs olodaterolo/tiotropio. Lo studio ha mostrato superiorità della combinazione vilanterolo/umeclidinio verso la combinazione olodaterolo/tiotropio misurata sull'endpoint primario FEV<sub>1</sub> di base, in pazienti con BPCO sintomatica.

### Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

*Corticosteroidi per via inalatoria in combinazione con LABA.* In pazienti con BPCO da moderata a molto grave e riacutizzazioni, un ICS combinato con un LABA è più efficace di ciascun componente da solo nel migliorare la funzione polmonare, lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni. La combinazione ICS e LABA è stata ampiamente raccomandata e utilizzata in passato, tuttavia con l'avvento delle combinazioni LABA-LAMA è attualmente riservata a condizioni particolari (Fig. 13).

Occorre riportare, tuttavia, i dati del *Salford Lung Study* svolto in aperto, prospettico, randomizzato e pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2016;375:1253-60), con caratteristiche uniche perché condotto in *real life* e in assistenza dei MMG. Sono stati valutati nella pratica clinica più di 3000 pazienti con BPCO, dimostrando che la combinazione fluticasone-furoato-vilanterolo ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'8,4% delle riacutizzazioni rispetto ad altre cure usualmente pre-

scritte in un periodo di 12 mesi, senza aumento del rischio di eventi avversi gravi.

Ci sono evidenze significative da studi randomizzati e controllati che l'uso di ICS è associato a una maggiore prevalenza di candidosi orale e polmonite.

### Tripla terapia inalatoria

L'incremento di trattamento per via inalatoria a LABA più LAMA più ICS (triplice terapia) può avvenire con vari approcci ed è utilizzato in situazioni di particolare gravità con frequenti riacutizzazioni.

Questo può migliorare la funzione polmonare e gli outcome riferiti dal paziente. L'aggiunta di un LABA alla terapia esistente con LABA/ICS migliora la funzione polmonare e gli outcome riferiti dal paziente, in particolare il rischio di riacutizzazioni.

### Metilxantine

Rimane ancora controversa l'efficacia di derivati xantini. L'uso di teofillina appare oggi poco giustificato. Ci sono prove limitate e contraddittorie per quanto riguarda l'effetto di teofillina a basse dosi sul tasso di riacutizzazioni. *Gli effetti avversi.* La tossicità è dose-dipendente; questo è un problema particolare con i derivati delle xantine, poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando sono somministrate dosi quasi tossiche.

### Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

Roflumilast riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici nei pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni. Il ruolo in terapia è ancora oggetto di discussione.

*Gli effetti avversi.* Gli inibitori di PDE-4 hanno un'incidenza maggiore di effetti avversi rispetto ai farmaci inalatori per la BPCO. I più frequenti sono nausea, riduzione dell'appetito, perdita peso, dolore addominale, diarrea, disturbi del sonno e mal di testa.

### Bibliografia di riferimento

- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BG. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13<sup>th</sup> edn. New York: McGraw-Hill Education 2018.
- Casarosa P, Kiechle T, Sieger P, et al. *The constitutive activity of the human muscarinic m3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics*. JPET 2010;333:201-9.
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. *Pharmacology and therapeutics of bronchodilators*. Pharmacol Rev 2012;64:450-504.
- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, et al. *A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study*. BMC Pulm Med 2014;14:4.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, et al. *Comparative*

- efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study.* Adv Ther 2017;34:2518-33.
- GOLD Report 2017 - Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
- Ogoda M, Niiya R, Koshika T, et al. *Comparative characterization of lung muscarinic receptor binding after intratracheal administration of tiotropium, ipratropium and glycopyrrolate.* J Pharmacol Sci 2011;115:374-82.
- Petite SE. *Role of long-acting muscarinic antagonist/long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Pharmacotherapy 2017;51:696-705.
- Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, et al. *Rumse pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases.* J Pharmacol Exp Ther 2013;345:260-70.
- Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al. *In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action.* J Pharmacol Exp Ther 2013;344:218-30.
- Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. *The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium.* J Pharmacol Exp Ther 2012;343:520-8.
- Valotis A, Högger P. *Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate.* Respir Res 2007;8:54.
- Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al.; Salford Lung Study Investigators. *Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice.* N Engl J Med 2016;375:1253-60.

## Capitolo 5

# BPCO, criticità e difficoltà di gestione in Medicina Generale. Il punto di vista del medico di medicina generale

Francesco Paolo Lombardo

La BPCO è la patologia cronica, in cui maggiormente la Medicina Generale (MG) mostra criticità di gestione. Principali criticità di gestione della BPCO in MG:

- diagnosi spesso clinica, solo su una frazione di pazienti, nelle fasi più avanzate e sintomatiche;
- variabilità di prevalenza per imprecisione nella classificazione diagnostica;
- sottodiagnosi in particolare negli stadi meno gravi di malattia;
- quota rilevante di pazienti classificati come affetti da BPCO, per i quali non è disponibile un dato spirometrico di riferimento;
- inadeguata stadiazione della malattia per assenza del dato spirometrico e per una non regolare registrazione dei sintomi e degli altri elementi di valutazione;
- insufficiente monitoraggio dei pazienti BPCO, con conseguente mancanza di individuazione, soprattutto di quei pazienti che mostrano un rapido declino della funzione respiratoria, peggioramento dei sintomi e più frequenti riacutizzazioni;
- scarsa aderenza dei pazienti all'assunzione regolare di farmaci inalatori, con tendenza a un uso in difetto o in eccesso rispetto allo stadio di malattia;
- difficile gestione delle comorbidità nei pazienti BPCO, soprattutto negli stadi avanzati, gestione delle interazioni farmacologiche.

Quali linee guida adottare?

Molte delle criticità di gestione delle patologie croniche dipendono dal fatto che in MG ancora oggi si fa molta medicina d'attesa e meno medicina di opportunità e di iniziativa. A questo va aggiunto il carico di lavoro, soprattutto burocratico, che è più che raddoppiato negli ultimi anni e che cresce col crescere dell'età, come dimostrano i dati di HS (Figg. 14, 15).

Il numero di contatti giornalieri, (intendendo per contatto ogni volta che viene aperta la cartella clinica di un assistito, in seguito a una visita, prescrizione, registrazione di esami ecc.) per un medico di medicina

generale (MMG) massimalista, nei periodi dell'anno di lavoro più intenso, può superare i 100.

Nella gestione della BPCO, la criticità maggiore è la sottodiagnosi, che riguarda soprattutto gli stadi iniziali di malattia. Il basso sospetto diagnostico ha diverse origini:

- da un lato il paziente a rischio di BPCO, sottovaluta i sintomi iniziali di malattia, quali tosse ed espettorato, ritenendoli conseguenza naturale dell'abitudine tabagica e non riferendoli al proprio medico; inoltre l'adattamento ai sintomi, la stessa cronicità della patologia e la sua lenta evoluzione fa sì che spesso il paziente si rivolga al medico quando si manifesta la dispnea, il sintomo che realmente mette in allarme e così la prima diagnosi viene fatta in uno stadio già avanzato di malattia. Inoltre, in generale la BPCO è una patologia poco conosciuta dalla popolazione generale, al contrario di altre patologie croniche, come il diabete, la cardiopatia ischemica o la stessa asma;
- anche il MMG spesso ha un basso sospetto di BPCO, nei pazienti con sintomi lievi, specialmente quando non viene registrato in cartella il principale fattore di rischio, ossia il fumo di sigaretta. La mancata prescrizione dell'esame spirometrico ritarda così la diagnosi e soprattutto l'identificazione di quei pazienti che mostrano un più rapido declino della funzione respiratoria. La diagnosi, in assenza dell'esecuzione della spirometria, è resa ancora più complessa dalla coesistenza delle comorbidità che possono simulare gli stessi sintomi.

L'esame spirometrico per lungo tempo è stato un esame ritenuto di esclusiva pertinenza e interpretazione dello specialista pneumologo. Oggi sempre più diventa necessario che la spirometria semplice sia un esame alla portata del MMG, sia nell'esecuzione sia nell'interpretazione. Del resto già alcuni PDTA regionali in Italia (ad es. in Veneto) affidano al MMG, in particolar modo nelle forme associative, l'esecuzione dell'esame spirometrico.

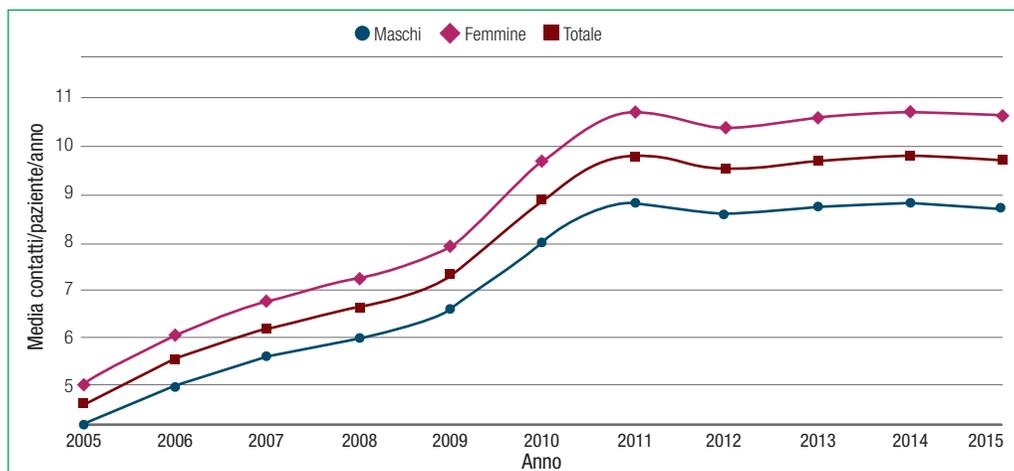


FIGURA 14. Numero medio di contatti per paziente stratificati per sesso.

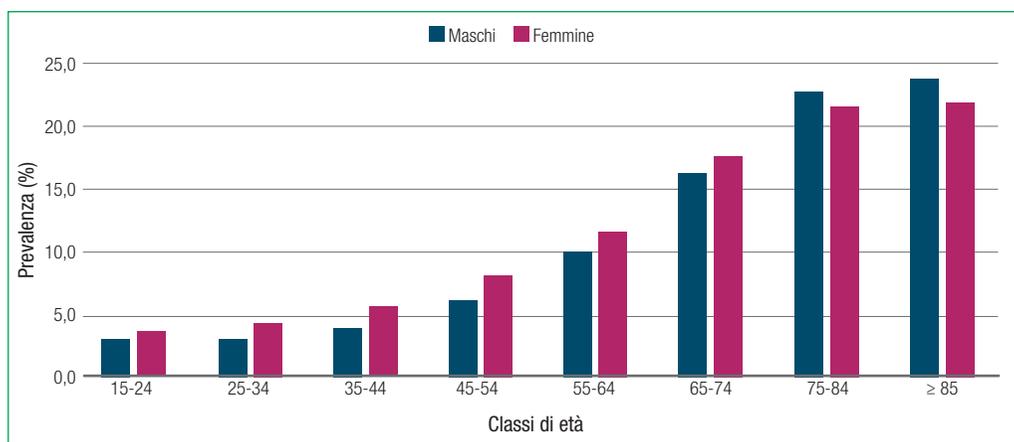


FIGURA 15. Distribuzione per sesso e fasce d'età del numero medio di contatti per paziente (anno 2014).

Alla luce della riduzione dei posti letto ospedalieri e dei reparti di pneumologia, diventa necessaria la gestione territoriale della BPCO, almeno negli stadi meno gravi, come del resto indicato nel recente Piano Nazionale della Cronicità, e la gestione integrata Territorio-Ospedale, di una patologia che ha ormai dei costi elevatissimi e gravata da una mortalità elevata.

Al MMG viene quindi assegnato il compito della presa in carico del paziente BPCO, dalla prevenzione alla diagnosi precoce nei soggetti a rischio (*case finding*), al monitoraggio della patologia, alla gestione delle riacutizzazioni, che non necessitano di ricovero, e delle comorbidità, alla gestione integrata con lo specialista, non solo pneumologo, delle comorbidità e dei casi più complessi.

La diagnosi di BPCO, sospettata sulla base dei sintomi, deve seguire una spirometria con test di broncodilatazione, che mostri ostruzione non reversibile o solo parzialmente reversibile. La reversibilità viene definita come un aumento del FEV<sub>1</sub> dopo una spirometria semplice con ostruzione (FEV<sub>1</sub>/CVF < 70%) del 12% o 200 ml in valore assoluto, ma è completa solo quando il rapporto FEV<sub>1</sub>/CVF risale sopra il 70%. A una spirometria semplice con test di broncodilatazione dovrebbe seguire una spirometria di secondo livello, definita spirometria globale, specie nei pazienti sintomatici e dispnoici, in cabina pleiometrica, per meglio fenotipizzare il paziente, valutando il grado di iperinsufflazione statica e dinamica, (aumento del volume residuo) e il transfert del DLCO, competen-

za questa dello specialista pneumologo, anche se è bene che il MMG acquisisca maggiore competenza nell'interpretazione dell'esame. La stadiazione di gravità A, B, C, D, del paziente BPCO, nell'ultimo documento GOLD, non considera più il grado di ostruzione spirometrica, ma viene determinata dal numero di riacutizzazioni e dal livello dei sintomi misurato con i questionari CAT e mMRC sulla dispnea. La dispnea è il sintomo che maggiormente impatta sulla qualità di vita dei pazienti BPCO, ma spesso si assiste all'adeguarsi del paziente alle limitazioni imposte dalla dispnea, con riduzione dell'attività fisica e ulteriore decondizionamento muscolare, che peggiora a lungo andare ulteriormente la dispnea. Importante nel monitoraggio della BPCO la valutazione del declino del FEV<sub>1</sub>; un declino rapido è più tipico dei pazienti con frequenti riacutizzazioni e comporta, generalmente, un peggioramento della funzionalità respiratoria e l'insorgenza della dispnea, che non di rado esordisce dopo l'ennesima riacutizzazione.

Lo studio ECLIPSE ha dimostrato che il numero di riacutizzazioni è più frequente nei pazienti con BPCO severa, ma che anche negli stadi meno avanzati ci sono pazienti che presentano riacutizzazioni di entità tale da richiedere il ricovero ospedaliero e che il fenotipo frequente riacutizzatore tende a mantenersi costante nel periodo di osservazione dello studio.

La BPCO, con la pubblicazione dei nuovi LEA, è stata finalmente riconosciuta come patologia cronica, con l'esenzione 057, che riconosce quindi il diritto dei pazienti affetti da tale patologia a godere dei benefici, derivanti dall'esenzione alla quota di partecipazione per i farmaci e per gli esami previsti dall'esenzione. È bene dire che nel richiedere l'esenzione bisogna effettuare la spirometria, perché questa è prevista solo per i pazienti con BPCO di grado moderato, grave e molto grave, secondo la stadiazione di gravità spirometrica delle GOLD, non più in uso come tale nelle GOLD dal 2011. Quindi è da ribadire l'importanza dell'esecuzione dell'esame spirometrico con test di broncodilatazione. A parere di chi scrive, la criticità principale della nuova esenzione 057 è l'inserimento della sola spirometria globale e di quella semplice; questo se è corretto dal punto di vista scientifico, non considera che nel territorio spesso non è disponibile la presenza di una cabina pletismografica per l'esecuzione della spirometria globale e quindi il monitoraggio della funzione respiratoria in tal caso deve essere eseguito obbligatoriamente con l'esecuzione di una spirometria semplice, i cui costi sono a carico del paziente affetto da BPCO. Altre criticità nascono dal considerare dei tempi di monitoraggio fissi, indipendentemente dalla gravità della patologia (ad es. 6 mesi per la visita specialistica di controllo) o dalla terapia riabilitativa fissata in dieci sedute annualmente.

## Terapia

La terapia della BPCO può migliorare i sintomi, ridurre il rischio di riacutizzazioni, migliorare quindi la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO.

Il primo obiettivo terapeutico, che ci si dovrebbe porre, è la disassuefazione al fumo, fattore di rischio principale nell'evoluzione della patologia. La terapia farmacologica della BPCO, in massima parte, prevede la somministrazione dei farmaci per via inalatoria e questo rende importante, oltre al tipo di farmaco somministrato, anche il device inalatorio. La BPCO è una malattia eterogenea e la terapia farmacologica deve essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e alle preferenze e capacità di utilizzo dei device inalatori.

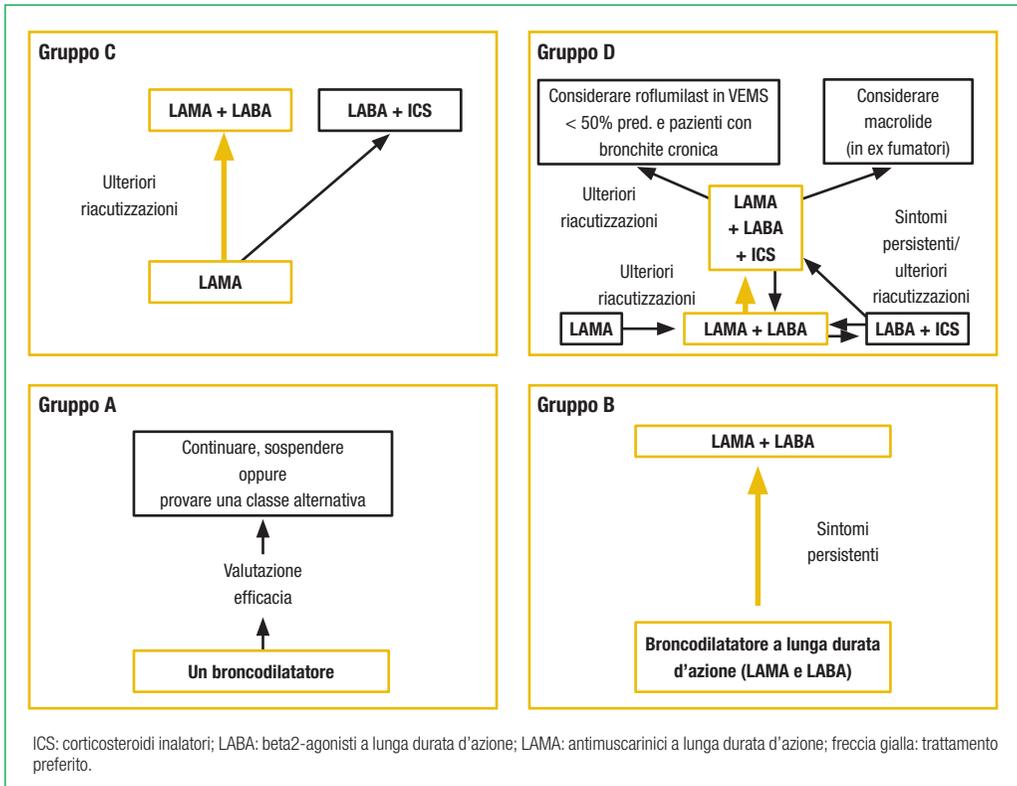
Le linee guida GOLD 2017 attribuiscono un ruolo cardine nella terapia della BPCO ai broncodilatatori LAMA o LABA come terapia iniziale, poiché il trattamento con i soli ICS inalatori è inappropriato e potenzialmente non scevro da rischi. La terapia di associazione LABA/LAMA è indicata nei pazienti BPCO a qualunque stadio, dopo lo stadio B, specie nei pazienti sintomatici. LABA/ICS trova indicazione nei pazienti in stadio C e D, ossia frequenti riacutizzatori specie se sintomatici. La triplice terapia con ICS/LABA/LAMA è da riservare ai pazienti BPCO in stadio D.

Oggi nella pratica clinica la triplice ICS/LABA/LAMA viene già utilizzata in buona parte dei pazienti BPCO (30-40%), ma in modo estemporaneo con device magari diversi e con un numero di somministrazioni diverso per ciascuna molecola. Ad oggi l'unico device che permette una triplice terapia estemporanea in monosomministrazione è quello che contiene vilanterolo/fluticasone furoato e umeclidinio, con vantaggio ai fini dell'aderenza terapeutica. È ormai imminente l'utilizzo nella pratica clinica dei nuovi device contenenti ICS/LABA/LAMA insieme in un unico erogatore. Il razionale di sviluppo di tali farmaci va incontro alla necessità di una maggiore aderenza terapeutica, che in tutti gli studi è dimostrato migliori con la riduzione del numero di inalazioni.

Nell'ultimo documento GOLD il FEV<sub>1</sub> nella terapia farmacologica viene considerato solo per la prescrizione del roflumilast (stadio D, pazienti ancora riacutizzatori, nonostante triplice terapia ICS/LABA/LAMA, con FEV<sub>1</sub> < 50%) (Fig. 16).

Dal novembre 2016 le GOLD, come è noto, non prevedono più nella stadiazione di gravità dei pazienti BPCO il livello dell'ostruzione spirometrica, ma solo il livello dei sintomi (misurati coi questionari mMRC o CAT) e la frequenza delle riacutizzazioni.

Ma la normativa in Italia non sempre concorda con le indicazioni recenti delle GOLD; già l'esenzione 057 per la BPCO, dei nuovi LEA, si basa sulla gravità dell'ostruzione spirometrica. In misura sempre maggiore negli



**FIGURA 16.** Algoritmo del trattamento farmacologico secondo il grado GOLD (le caselle sottolineate e le frecce indicano il percorso terapeutico preferenziale).

ultimi anni vi è un richiamo all'appropriatezza nella terapia della BPCO. L'appropriatezza terapeutica dipende innanzitutto da quella clinica e diagnostica e, nel caso della BPCO, dalla presenza di sintomi compatibili con la patologia nei soggetti con fattori di rischio (in particolare, ma non solo, il fumo di sigaretta) e dall'esecuzione dell'esame spirometrico con test di broncodilatazione. Diversi studi, non solo in Italia, hanno dimostrato una prescrizione farmacologica che non sempre rispetta le indicazioni delle linee guida. Ma la condizione essenziale per cui un farmaco sia prescrivibile a carico del SSN in Italia è il rispetto delle indicazioni in scheda tecnica.

In sintesi una prescrizione è appropriata quando il farmaco viene prescritto a quei soggetti che hanno caratteristiche analoghe a quelle previste dalle norme regolatorie (indicazioni in scheda tecnica), in dosi adeguate, con continuità e per la durata opportuna. Purtroppo nella terapia delle patologie croniche, e in special modo nella BPCO, la criticità maggiore è la scarsa aderenza terapeutica dei pazienti (vedi dati rapporto Osmed, HS). Inoltre, l'assunzione del farmaco per via

inalatoria, rispetto ad altre patologie croniche, fa sì che il device abbia un ruolo fondamentale nella terapia e nell'aderenza terapeutica.

Il cardine della terapia della BPCO è l'utilizzo del broncodilatatore, LABA o LAMA da soli o in associazione. L'utilizzo dei corticosteroidi inalatori da soli è inappropriato e, come già detto, non scevro da possibili effetti negativi.

I farmaci più utilizzati nella terapia della BPCO sono i LAMA, i LABA (da soli o in associazione nello stesso device) e gli ICS, questi ultimi in associazione per lo più ai LABA.

Se si analizzano le indicazioni in scheda tecnica dell'associazione LABA/LAMA, esse recitano genericamente di "sollevio dei sintomi in pazienti adulti affetti da BPCO", quindi a ben riflettere l'unica vera condizione di appropriatezza è l'esecuzione di una spirometria con test di broncodilatazione che confermi il sospetto clinico di ostruzione respiratoria non reversibile.

In Italia la prescrizione di tali farmaci è, purtroppo, a parere dello scrivente, vincolata alla compilazione del piano terapeutico da parte dello specialista.

**TABELLA XVI. Indicazioni in scheda tecnica LABA/ICS relative alla prescrivibilità a carico del SSN per la BPCO**

Associazione	Salmeterolo/ fluticasone pr	Formoterolo/ budesonide	Formoterolo/ budesonide	Formoterolo/ budesonide	Formoterolo/ budesonide	Formoterolo/ beclometasone	Vilanterolo/ fluticasone fur.
Device	Diskus®	Turbohaler®	Spiromax®	Easyhaler®	Spray in.	Spray in./ Nexthaler®	Ellipta®
FEV <sub>1</sub>	< 60% pre broncodilatatore	< 50%	< 50%	< 70% post broncodilatatore	< 70%	< 50%	< 70% post broncodilatatore

I motivi che portano a questa affermazione è che la BPCO è una patologia ad alta prevalenza e che pertanto afferisce alla MG e che la maggior parte dei pazienti deve essere gestita dal MMG; inoltre i costi delle associazioni nello stesso device sono spesso inferiori a quelli dei 2 farmaci prescritti separatamente (cosa permessa dall'attuale normativa ecc.) e inoltre non vi sono altri motivi alla compilazione del piano terapeutico, visto che tali classi di farmaci sono di utilizzo comune in terapia da più di un decennio e quindi se ne conosce sia i meccanismi d'azione, che gli effetti collaterali.

Molto più complesso è il rispetto delle indicazioni in scheda tecnica per le associazioni LABA/ICS.

L'indicazione comune in scheda tecnica è la diagnosi di BPCO (spirometria ecc.) e la caratteristica dei pazienti di essere frequenti riacutizzatori.

Ma la loro prescrivibilità a carico del SSN poi varia e dipende primariamente dal FEV<sub>1</sub> del paziente BPCO, che però è diverso in scheda tecnica secondo la molecola, il dosaggio dei farmaci e per gli stessi farmaci in associazione dal tipo di device (Tab. XVI).

A questo va aggiunto che tutti i LABA/ICS hanno l'indicazione per asma e che ad esempio formoterolo/fluticasone propionato ha l'indicazione solo per asma e non per BPCO.

Appare chiaro che è veramente difficile ridurre il concetto di appropriatezza solo al FEV<sub>1</sub>. La BPCO è una patologia estremamente complessa, che è caratterizzata, essendo prevalentemente, ma non esclusivamente, una patologia dell'età avanzata, da comorbidità che contribuiscono ad aumentare la mortalità e la disabilità. Il FEV<sub>1</sub> non può da solo caratterizzare il paziente BPCO, altri fattori importanti ne definiscono il fenotipo: si è detto delle riacutizzazioni, ma altri fattori contribuiscono a definire la tipologia del paziente BPCO, l'iperinsufflazione, il tipo di enfisema, l'eosinofilia durante le riacutizzazioni, le infezioni respiratorie, le comorbidità, l'asmatico fumatore che diventa BPCO ecc.

Questo fa sì che la terapia deve e dovrà sempre più essere personalizzata, nel rispetto delle indicazioni in

scheda tecnica, sul paziente inteso come persona affetto da patologia e anche sulla risposta del paziente a un farmaco, e sul giudizio del paziente nell'utilizzo del farmaco e sulla sua capacità di adattarsi al device, perché è bene ricordare che la maggiore criticità nella terapia delle patologie ostruttive respiratorie non è il tipo di farmaco che il medico prescrive, ma la bassissima aderenza terapeutica.

Nei prossimi anni assisteremo all'entrata in uso di nuovi dispositivi elettronici, collegati ai device, che potranno ad esempio dialogare con gli smartphones, attraverso App capaci di registrare il corretto utilizzo del device e l'aderenza terapeutica del paziente, e trasmettere i dati al medico, con la possibilità per quest'ultimo di avere quelle informazioni che facciano capire quando la mancata risposta alla terapia dipenda dal farmaco o piuttosto dal suo scorretto o mancato utilizzo.

#### Bibliografia di riferimento

Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. *The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:2207-17.

Documento Intersocietario Gestione Integrata BPCO AGENAS.

Hurst JR. *Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators*. Engl J Med 2010;363:1128-38.

Katz PM. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2009;10:139.

GOLD 2017 - *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*.

Price D, West D, Brusselle G, et al. *Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:889-904.

Istituto di Ricerca della SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. *X Report Health Search*. Edizione 2017.

Finito di stampare nel mese di Giugno 2018  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 • Pisa  
Telefono 050 313011 • Fax 050 3130300  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

