

BPCO: LA TERAPIA GIUSTA PER IL PAZIENTE GIUSTO LA CENTRALITÀ DEL PAZIENTE

A CURA DI

Piero Candoli
Direttore U.O.
Pneumologia-Endoscopia Toracica
Presidi Ospedalieri
Ravenna-Lugo-Faenza
AUSL della Romagna

Alessandro Sanduzzi Zamparelli
Direttore Clinica e Scuola di
specializzazione in malattie
dell'apparato respiratorio
Università degli Studi
di Napoli Federico II
A.O.R.N. Monaldi-Cotugno-CTO
Napoli

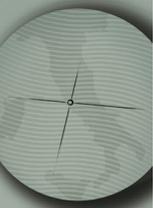
Claudio Zampogna
Direttore SC di Pneumologia
Ospedaliera ASL TO2
Ospedali Maria Vittoria,
Amedeo di Savoia e
San Giovanni Bosco
Torino

CON IL CONTRIBUTO DI

Ceron Loris, Venezia
Cortese Giorgio, Pescara
Delucchi Maurizio, Cuneo
Michetti Giovanni, Bergamo
Pasqua Franco, Velletri
Resta Onofrio, Bari
Spanevello Antonio, Tradate
Tantucci Claudio, Brescia
Torchio Roberto, Torino
Vercelli Renato, Novara

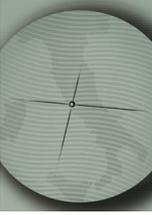
SI RINGRAZIANO

Aiolfi Stefano, Aiosa Giuseppe, Aliprandi Giovanni, Amendolara Francesco, Anchisi Federica, Angelucci Ermanno, Ardito Tania, Baldichieri Valter Pompilio, Baltieri Ilaria, Barolo Stefano, Bellanova Salvatore, Berardi Michele, Bernardi Valter, Bosio Giancarlo, Brenna Mario, Bruschi Gioia, Carbone Francesco, Carella Eligio, Carpentieri Emanuela, Carraro Francesca Chiara, Carrassi Roberto, Cocchi Roberto, Colombo Chiara, Crismancich Dario, D'Ambrosio Giovanni, D'Ambrosio Vincenzo, D'Arpa Pierpaolo, D'Avelli Serena, DeAlessi Mario, De Galasso Edoardo, Denaro Roberto, D'Ermilio Maria Elisabetta, Di Camillo Felice, Di Nanno Monia, Di Renzo Eligio, Di Stefano Fabio, D'Urso Alessandra, Ferrero Cinzia, Forlani Giovanni, Fornari Dario, Franzini Claudio, Frigo Vinicio, Galeasso Giuseppe, Gamberini Andrea, Gatti Emiliano, Giamasio Piercarlo, Grosso Marco, Guarneri Rodolfo, Guglielmo Marco, Lombardi Paolo, Loprete Francesco, Madaschi Claudia, Maiorano Antonino, Marcelli Maurizio, Marino Luigi, Mastinu Alessandro, Maugeri Laura, Michieletto Lucio, Migliorati Pierluigi, Montanari Stefano, Monti Stefano, Morana Giuseppe, Morini Pierfranco, Murri Rosanna, Musiari Ferruccio, Pabani Rita, Pacioni Guerriero, Palumbo Alessandro, Palumbo Loredana, Parigi Piercarlo, Perona Davide, Pezzuto Gabriella, Piazza Innocente, Pivano Sandro, Prina Cerai Stefano, Puerto Antonella, Roagna Davide, Rodi Francesco, Rollo Manuela, Rossi Stefano, Scartabellati Alessandro, Scurti Rosa, Signore Antonietta, Sist Mara, Sorino Claudio, Tabbia Giuseppe, Terreno Michela, Ukmar Radoslavo, Vallet Manoel, Valobra Monica, Villani Stefano, Vincenzo Luigi, Vitacca Michele, Zaffalon Riccardo, Zanardi Anna.



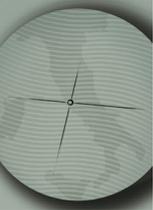
QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	1
1	CAPITOLO 1 LA SOTTODIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DELLA BPCO	2
2	CAPITOLO 2 I PARAMETRI CLINICI COME INDICATORI DEL MIGLIORAMENTO FUNZIONALE E DELLE PERFORMANCE	6
3	CAPITOLO 3 I BENEFICI DELLA MONOSOMMINISTRAZIONE E DELLA RAPIDITA' DI AZIONE DEI FARMACI BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA DI AZIONE	11
4	CAPITOLO 4 I DEVICE	17



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione

Il perché del progetto

Nonostante gli sforzi per promulgare e diffondere linee guida internazionali, nazionali e relative declinazioni in Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA), gli elementi di criticità nella gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono ancora molti.

In particolare, la prevalenza della malattia è sottostimata, la diagnosi spesso viene posta nelle fasi più avanzate della patologia e l'approccio farmacologico non sempre segue dei criteri razionali e basati sulle evidenze scientifiche.

Per cercare di affrontare i nodi gestionali della patologia e le difficoltà riguardo l'appropriatezza del trattamento, è stato ideato un progetto editoriale in cui diversi specialisti potessero confrontare la propria esperienza in questo ambito. Durante questi incontri è stata anche colta l'occasione per porre particolare attenzione alla centralità della broncodilatazione e al ruolo della sua massimizzazione, come le recenti evidenze scientifiche suggeriscono, raccogliendo il punto di vista e l'esperienza clinica dei medici coinvolti quotidianamente nella gestione di questa patologia.

In pratica, come si gestisce "sul campo" la BPCO oggi? Come si affrontano le criticità gestionali e terapeutiche? Come vengono recepite e applicate nella pratica quotidiana le evidenze scientifiche di riferimento? La parola ai clinici.

Il progetto editoriale

Sono state realizzate 20 Tavole Rotonde su tutto il territorio nazionale a ciascuna delle quali hanno partecipato 10 medici specializzati in pneumologia ma anche in medicina interna, cardiologia e geriatria, per un totale quindi di 200 medici specialisti.

Ogni Tavola Rotonda è stata dedicata a uno specifico argomento.

Si è discusso dell'iter gestionale della BPCO con particolare riferimento alla sottodiagnosi, al follow-up e ai parametri clinici come indicatori del miglioramento funzionale e dell'efficacia terapeutica. In ambito diagnostico, del fenotipo dell'Asthma/COPD Overlap Syndrome (ACOS) (importanza di riconoscere, anche nei quadri clinici in sovrapposizione, la patologia predominante di base, asma o BPCO) e dei parametri clinici e strumentali che permettono di identificare le riacutizzazioni di BPCO, la cui definizione nelle linee guida lascia ampia discrezionalità alla valutazione soggettiva del medico e anche del paziente. Quindi, in considerazione del ruolo delle riacutizzazioni sulla prognosi del paziente, è stata discussa l'importanza di una adeguata pianificazione terapeutica a lungo termine e dell'efficacia della doppia broncodilatazione nella loro prevenzione.

In ambito terapeutico, è stato approfondito il recepimento e l'applicazione delle indicazioni terapeutiche delle linee guida nazionali e internazionali nella pratica clinica, identificando in particolare il paziente ottimizzabile alla doppia broncodilatazione.

Infine è stato affrontato il ruolo degli strumenti terapeutici imprescindibili per l'efficacia del trattamento, ovvero l'aderenza, la compliance del paziente e i device.

Ogni argomento è stato affrontato condividendo le evidenze scientifiche teoriche di riferimento e quindi le criticità gestionali della pratica quotidiana. Su queste, grazie al contributo di tutti i partecipanti, sono stati raggiunti degli elementi di consensus sulla base del confronto clinico e delle esperienze condivise. A completamento, è stata sottoposta a tutti gli specialisti una breve survey costituita da 14 domande sempre in tema di BPCO.



Capitolo 1

La sottodiagnosi e il follow up della BPCO

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle poche malattie croniche in aumento in Italia e in Europa, a causa della persistenza dei fattori di rischio noti (fumo, inquinamento atmosferico, ecc.) e dell'aumentata aspettativa di vita della popolazione. Attualmente, la prevalenza della malattia è di circa il 5%. Contrariamente alla mortalità per altre patologie croniche, quella per BPCO non accenna a diminuire e le stime indicano che nel 2020 la BPCO, da sola, sarà la terza causa di morte nel mondo.

Parallelamente, i costi socio-sanitari diretti e indiretti della malattia stanno aumentando esponenzialmente, soprattutto a causa dei ricoveri ospedalieri per riacutizzazione e per la gestione dei casi più gravi. Secondo alcuni dati italiani, il costo medio all'anno per paziente con BPCO è dell'ordine di 2.700 €, ma sale a quasi 5.500 € nelle forme più gravi [1]. Nonostante la disponibilità di terapie efficaci nel controllare i sintomi e nel ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni, la BPCO continua a essere una patologia ampiamente sottodiagnosticata e, spesso, gestita in modo inadeguato. Questo si ripercuote in modo negativo sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti e causa un incremento dei costi socio-sanitari legati al maggior numero di ricoveri e all'invalidità.

La sottodiagnosi di BPCO è stata rilevata da tutti i principali studi epidemiologici e dalle indagini riportate in letteratura. In media, soltanto a un paziente su 5 affetto da BPCO viene fatta correttamente diagnosi [2,3,4,5].

IL RUOLO DELLA SPIROMETRIA NELLA DIAGNOSI DI BPCO

La spirometria è l'indagine gold standard per la diagnosi di BPCO: è una metodica affidabile, semplice, sicura, non invasiva ed economica che permette di determinare la presenza di ostruzione bronchiale e formulare/confermare la diagnosi clinica [6]. Il rapporto FEV1/FVC < 0,70 (Forced Expiratory Volume in the 1st second/Forced Vital Capacity) dopo la somministrazione del broncodilatatore rappresenta il parametro di riferimento per documentare la presenza di ostruzione bronchiale fissa.

In base alle raccomandazioni della Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 [7], il sospetto clinico di BPCO e l'esecuzione della spirometria vanno sempre presi in considerazione nei pazienti che presentino dispnea, tosse e/o espettorato cronici e/o esposizione a fattori di rischio, soprattutto nei pazienti di età superiore ai 40 anni (l'introduzione del criterio "sintomo" aumenta la specificità della diagnosi, pur riducendone un po' la sensibilità).

Nonostante queste raccomandazioni, la spirometria viene richiesta a una minoranza di pazienti, sebbene sia un esame di semplice esecuzione ed economico. A questo proposito si riportano i risultati dello studio di Han MK et al. [8] che è stato condotto su un'ampia casistica di pazienti con BPCO. Lo studio ha rilevato che soltanto il 32% dei 5.039 pazienti affetti da BPCO considerati, aveva effettuato una spirometria nel periodo compreso tra i due anni precedenti e nei sei mesi successivi alla diagnosi. Ulteriori dati di letteratura confermano che, molto spesso, la spirometria non viene eseguita per confermare la diagnosi [9]. Questo significa che molti pazienti sono in terapia farmacologica per la BPCO senza una diagnosi supportata da dati clinici certi.

Il fumo esercita un effetto negativo precoce sulla funzionalità polmonare, determinando un declino rapido e progressivo del FEV1 [10]. Tuttavia, sintomi respiratori significativi compaiono soltanto quando il FEV1 è ormai molto ridotto (50%). I fumatori dovrebbero essere invitati attivamente, oltre che a smettere di fumare, a sottoporsi a spirometrie periodiche, esattamente come avviene per i lavoratori esposti a inquinanti ambientali a rischio.

La radiografia del torace non è un esame dirimente per la diagnosi di BPCO, mentre è utile per escludere la presenza di altre patologie polmonari o complicanze in corso di riacutizzazione (polmoniti, pneumotorace, ecc.).

IL RAZIONALE DELLA SOTTODIAGNOSI

La sottodiagnosi di BPCO dipende da una molteplicità di fattori e, in particolare, da [11,12]:

- sottovalutazione di segni/sintomi da parte del

Medico di Medicina Generale (MMG) o in pronto soccorso (PS)

- negligenza del paziente asintomatico, ma fumatore o con altri fattori di rischio, fino alla comparsa di sintomi «irreversibili»
- richiesta tardiva di un consulto specialistico (liste d'attesa, rinvii, ecc.)
- eccessiva distanza tra paziente ed esami di I livello (ospedali di periferia, poliambulatori)
- disinformazione sulla BPCO (farmacie, PS, studi medici)
- minimizzazione dei sintomi da parte dei pazienti fumatori («è la tosse del fumatore»/«tosse e catarro dipendono dal fumo») e/o anziani («è l'età»)
- scarsa volontà di abbandonare l'abitudine al fumo da parte del fumatore, anche a fronte di disturbi respiratori
- scarsa rilevazione dello status di fumatore da parte del MMG, non registrato in oltre la metà dei pazienti senza BPCO e in circa un terzo di quelli con diagnosi di BPCO [13].

COME INDIVIDUARE UN POSSIBILE CASO DI BPCO: LE DOMANDE CHIAVE

L'intervista del paziente, con domande semplici e mirate sui sintomi respiratori, può essere utile per inquadrare il caso e anche per verificare l'impatto della malattia nella vita quotidiana.

In questo modo, possono essere sistematicamente indagate la tosse, l'espettorato e la dispnea.

Di seguito si riportano alcune delle possibili domande-chiave.

Domande per indagare la tosse ed espettorato

- fuma?
- la tosse è secca, sibilante, forte o debole?
- è produttiva?
- quale è la consistenza, l'odore e il colore dell'espettorato?
- è stato esposto, nell'ambiente o sul lavoro, a polveri, fumi o gas che possono avere provocato tosse?

Domande per indagare la dispnea

- la dispnea è acuta o cronica?
- è insorta rapidamente o progressivamente?
- di quanti cuscini ha bisogno per dormire?
- quando cammina, dopo quale lunghezza di percorso insorge la dispnea?
- esiste qualche intervento che permette di migliorare la dispnea?
- in una scala da 1 a 10, dove 1 indica assenza di dispnea e 10 la peggiore dispnea immaginabile, dove colloca la dispnea di cui soffre?

IL FOLLOW UP STRUTTURATO DEL PAZIENTE CON BPCO

Le linee guida GOLD 2014 non prevedono indicazioni su come debba essere pianificato e condotto il follow up dei pazienti. Un punto di riferimento sull'argomento è rappresentato dal documento di consenso intersocietario "La gestione clinica integrata della BPCO", realizzato in collaborazione da SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), SIMeR (Società Italiana di Medicina Respiratoria), AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), AIMAR (Associazione scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie) [14].

Il documento di consenso intersocietario propone un piano di monitoraggio per ogni livello di gravità della BPCO che prevede un controllo pneumologico biennale per i pazienti con BPCO lieve/ asintomatica, e annuale in tutti gli altri casi. La spirometria globale è prevista per tutte le classi di gravità, anche se l'opportunità di verificare il FEV1 annualmente in pazienti molto compromessi può essere discutibile.

Al MMG è assegnato il compito di monitorare la terapia cronica, di rivalutare ambulatorialmente il paziente ogni sei mesi (FEV1<80%, dispnea da sforzo e comorbidità), tre mesi (FEV1<60%, dispnea da sforzo, frequenti riacutizzazioni e comorbidità) o due mesi (FEV1<50%, insufficienza respiratoria e comorbidità) e di inviare il paziente allo pneumologo in caso di variazioni significative del quadro respiratorio o di riacutizzazioni. A sua volta, lo pneumologo deve occuparsi delle riacutizzazioni in fase acuta, fino al recupero della stabilità. Il ruolo dello specialista andrebbe meglio circoscritto, per esempio, sulla falsariga delle linee guida dell'European Respiratory Society (ERS), che assegnano allo pneumologo la presa in carico dell'episodio di riacutizzazione in fase acuta fino alla definizione della nuova terapia, il cui monitoraggio torna poi di competenza del MMG, salvo in caso di inefficacia della nuova terapia prescritta entro 48 ore.

Per quanto riguarda i pazienti in trattamento farmacologico, il documento sottolinea l'importanza di verificare in occasione di ogni visita di controllo, la corretta e regolare assunzione dei farmaci prescritti, la variazione dei sintomi respiratori (in particolare la tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea da sforzo) e il ricorso all'utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Funzionalmente andrebbero valutati i volumi polmonari e la DLCO (Diffusing capacity of the Lung for Carbon monoxide), oltre al FEV1. In questi pazienti, altri aspetti da rilevare regolarmente sono la frequenza delle riacutizzazioni,

la frequenza e la durata dei ricoveri ospedalieri, la comparsa di eventuali effetti collaterali e/o avversi dovuti alla terapia e la loro gravità.

In pratica, nel monitoraggio di un paziente con BPCO, è importante tenere sempre presenti gli elementi clinici e funzionali che rappresentano dei validi indicatori obiettivi di severità, ossia:

- grado di ostruzione bronchiale
- grado di disabilità
- frequenza delle riacutizzazioni
- fattori prognostici quali:
 - FEV1
 - test DLCO
 - dispnea (scala mMRC, Modified Medical Research Council)
 - stato di salute generale (comorbidità)
 - capacità di lavoro (test del cammino, molto semplice e utile, ma sottoutilizzato)
 - BMI (Body Mass Index)
 - pressione parziale di O₂ nel sangue arterioso (PaO₂)
 - presenza cuore polmonare.

Per la valutazione della dispnea e la qualità di vita del paziente, è funzionale utilizzare semplici strumenti validati che, se utilizzati in occasione di ogni visita, consentono un utile e oggettivabile confronto della percezione dei sintomi da parte del paziente.

Per esempio:

- scala VAS (Visual Analogue Scale)
- scala mMRC
- scala di Borg.

E NELLA REALTÀ CLINICA?

Dopo la presentazione e la condivisione in aula delle evidenze scientifiche di riferimento in tema di sottodiagnosi e follow-up, di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula.

Nella pratica clinica, la diagnosi di BPCO viene emessa nella maggior parte dei casi dallo pneumologo tramite la valutazione clinica del paziente e, quindi, la conferma spirometrica in occasione del primo contatto con il paziente.

La diagnosi di BPCO viene posta anche dagli internisti o dai cardiologi, soprattutto nei casi di pazienti complessi, con comorbidità e in presenza di sovrapposizione sintomatologica (per esempio, dispnea). In generale, sono proprio questi pazienti che giungono all'osservazione specialistica, a differenza dei casi più lievi e delle forme più sfumate.

La spirometria sta allo pneumologo come l'elettrocardiogramma (ECG) sta al cardiologo: andrebbe effettuata in tutti i casi in cui vi sia il sospetto di una patologia ostruttiva e sia ragionevole eseguirla in considerazione delle condizioni cliniche globali del paziente.

La spirometria consente di ottenere un parametro oggettivo per la diagnosi, la stadiazione iniziale, l'impostazione e il monitoraggio terapeutico. Alla spirometria è sempre necessario associare la valutazione clinica del paziente, come raccomandato dalle linee guida GOLD 2014.

In occasione della diagnosi, lo specialista pneumologo dovrebbe effettuare una spirometria completa con volume residuo.

Per cercare di migliorare il problema della sottodiagnosi della BPCO, è necessario il contributo sinergico di tutti i medici coinvolti, ognuno per le proprie competenze specifiche.

Sarebbe auspicabile una maggiore sensibilizzazione dei MMG alla diagnosi precoce della BPCO, con un sistematico approccio al paziente che presenta fattori di rischio o con sintomi iniziali di BPCO. Altrettanto fondamentale sarebbe la sensibilizzazione del MMG al ricorso sistematico alla spirometria in tutti i casi di sospetto diagnostico di BPCO, quale indagine strumentale indispensabile per arrivare alla certezza diagnostica.

La BPCO, come altre malattie respiratorie, sconta la mancata sensibilizzazione dell'opinione pubblica da parte degli pneumologi. Ancora oggi, soltanto il 10-15% della popolazione europea sa a che cosa ci si riferisca quando si parla di BPCO. In particolare, dalla discussione emerge la necessità di ripercorre l'esempio comunicativo/educazionale dell'area cardiologica/cardiovascolare e trasmettere il concetto di "rischio respiratorio", analogamente a quanto fatto per il "rischio cardiovascolare", e di sottolineare l'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce.

Lo pneumologo dovrebbe agire in modo più incisivo e sottolineare maggiormente i rischi della malattia, soprattutto quelli derivanti dalla scarsa compliance terapeutica e dal non adeguato monitoraggio a lungo termine, sia nei confronti dell'opinione pubblica sia nei confronti dei MMG.

A questo proposito, dalla discussione emerge la necessità di un'interazione più stretta e continuativa tra pneumologo e MMG, per esempio tramite consulenze/incontri periodici sul territorio o attraverso la condivisione della gestione dei casi clinici.

L'approccio integrato MMG-pneumologo è particolarmente importante per il monitoraggio a lungo termine del paziente. Il MMG dovrebbe

effettuare controlli periodici al proprio paziente (in base alla gravità e alle caratteristiche del caso) e monitorare attentamente le prescrizioni farmacologiche e la frequenza con cui vengono erogate. Il controllo specialistico pneumologico dovrebbe essere previsto 1-2 volte l'anno per l'esecuzione di esami specifici e di indagini approfondite, sempre in relazione al singolo caso.

I pazienti andrebbero informati sulla patologia e sull'importanza dell'aderenza terapeutica; la

consapevolezza delle caratteristiche evolutive della BPCO e l'efficacia delle opzioni terapeutiche oggi disponibili, è fondamentale per motivare il paziente alla cronicità della cura.

Infine, andrebbero potenziati i servizi di pneumologia territoriale e superate, in alcune realtà ospedaliere, problematiche di tipo organizzativo che non consentono un'adeguata assistenza nei tempi e nei modi che sarebbero necessari (per esempio, scarsa disponibilità di spirometri).

Bibliografia

- [1] Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes). *Respir Med.* 2008 Jan;102(1):92-101.
- [2] Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2006 Feb;100(2):264-72.
- [3] Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, Heels-Ansdell DM, Erak M, Bragaglia PJ, Tamari IE, Hodder R, Stanbrook MB. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010 Apr 20;182(7):673-8.
- [4] Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, Plauborg L, Dollerup J, Kristiansen LC, Cording PH, Dehlendorff C; TOP GOLD study-group. Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. *COPD.* 2012 Aug;9(5):458-65.
- [5] Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Respir J.* 2007 Feb;16(1):41-8.
- [6] Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004 Jun;23(6):932-46.
- [7] Vestbo J, Agustí AG, Jones PW, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Stockley RA, Vogelmeier C, Wedzicha JA. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>.
- [8] Han MK, Kim MG, Mardon R, Renner P, Sullivan S, Diette GB, Martinez FJ. Spirometry utilization for COPD: how do we measure up? *Chest.* 2007 Aug;132(2):403-9.
- [9] Arne M, Lisspers K, Stållberg B, Boman G, Hedenström H, Janson C, Emtner M. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? *Respir Med.* 2010 Apr;104(4):550-6.
- [10] Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *International Journal of COPD.* 2012; 7:95-99
- [11] Petty TL. Definitions, causes, course, and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am.* 1998 Sep;4(3):345-58, vii.
- [12] Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest.* 2000 Feb;117(2 Suppl):29S-32S.
- [13] Brignoli O, Cricelli C, Cricelli I, Innocenti F, Lapi F, Mazzaglia G, Niccolai C, Pasqua A, Pecchioli S, Sessa E, Simonetti M, Sini G. VI Report Health Search, 2009-2010. http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIRreport_2009-2010/HS_VReport-2010_HiRes.pdf.
- [14] Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, Centanni S, Corrado A, De Benedetto F, De Michele F, Di Maria GU, Donner CF, Falcone F, Mereu C, Nardini S, Pasqua F, Polverino M, Rossi A, Sanguinetti CM. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med.* 2014 May 19;9(1):25.



Capitolo 2

I parametri clinici come indicatori del miglioramento funzionale e delle performance

Il trattamento farmacologico della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), come precisato dalle Linee guida GOLD [1], è finalizzato, da un lato, a ridurre sintomi respiratori come la dispnea e la tosse, il numero di riacutizzazioni, la morbilità e la mortalità e, dall'altro, a ridurre l'iperinflazione, ad aumentare la tolleranza allo sforzo, migliorare la qualità di vita e potenziare la capacità inspiratoria (CI).

L'iperinflazione costituisce un elemento patogenetico centrale nella BPCO, poiché riduce l'efficienza della funzionalità polmonare, interferendo con una buona ventilazione e, quindi, con la possibilità di svolgere attività fisica, promuove l'insorgenza di dispnea e tosse e facilita lo sviluppo di riacutizzazioni, a causa dell'aumentata infiammazione a livello bronchiale. I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, soprattutto se somministrati in combinazione secondo una strategia di massimizzazione della broncodilatazione, permettono di contrastare l'iperinflazione mantenendo costantemente pervie le vie aeree. Ciò permette di compensare efficacemente il difetto di flusso respiratorio, riducendone le implicazioni sfavorevoli a livello broncopolmonare e migliorando la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita.

Il paziente con BPCO presenta un'iperinflazione elevata sia a riposo sia durante l'esercizio e ciò ha ripercussioni significative sulla CI. In particolare, è stato osservato che nel soggetto normale l'EELV (End-Expiratory Lung Volume) rimane relativamente costante all'aumentare della ventilazione al minuto, il V_T (Volume Totale) è in grado di espandersi e la CI resta costante.

Nel paziente con BPCO invece, all'aumentare della ventilazione al minuto durante l'esercizio, l'ulteriore iperinflazione causa un aumento dell'EELV. Questo forza il V_T verso la TLC (Total Lung Capacity) e la CI è ridotta rispetto allo stato di riposo. Il V_T non è in grado di espandersi e il paziente non può raggiungere un'elevata ventilazione al minuto prima che la respirazione diventi talmente limitata da costringerlo a interrompere l'attività [2]. L'iperinflazione dinamica costituisce la principale limitazione all'esercizio nel paziente con BPCO [3] e la tendenziale inattività

che ne consegue costituisce un fattore prognostico negativo di sopravvivenza [4, 5].

Un ulteriore fattore prognostico di mortalità nel paziente con BPCO è rappresentato dalle riacutizzazioni, a causa del loro effetto detrimentalmente sulla FEV1 che tende, in parte, a persistere anche dopo la risoluzione dell'episodio acuto. Le evidenze cliniche dimostrano che le riacutizzazioni diventano progressivamente più frequenti nelle forme più gravi di malattia (GOLD 3 e 4) e che i riacutizzatori frequenti (≥ 2 riacutizzazioni/anno) tendono a riacutizzare più spesso nel primo anno di follow up e anche negli anni successivi, andando incontro a un più rapido declino del quadro respiratorio complessivo [6].

Dal punto di vista funzionale, le riacutizzazioni aggravano l'iperinflazione dinamica, con ulteriore spostamento dell'EELV verso l'alto e con un V_T sempre più prossimo alla TLC [7].

Inoltre, la pressione alveolare, che nel soggetto sano e nel paziente con BPCO stabile ritorna a zero dopo l'espiazione, durante l'episodio di riacutizzazione resta positiva. Questo residuo di pressione alveolare deve essere vinto durante l'inspirazione successiva e ciò comporta uno sforzo respiratorio aggiuntivo per il paziente già compromesso da questo punto di vista. A causa di questi fenomeni e delle loro ripercussioni sistemiche sul lavoro muscolare e sull'efficienza metabolica, le riacutizzazioni hanno un impatto fortemente negativo sulle attività del paziente nella vita quotidiana (ADL - Daily Living Activity), non soltanto durante l'episodio acuto, ma anche nel periodo successivo alla sua risoluzione [8].

EFFETTI SUI PARAMETRI CLINICI DEI BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA D'AZIONE

I broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA, Long-Acting Muscarinic Antagonists e LABA, Long-Acting Beta2-Agonists) costituiscono il trattamento farmacologico chiave nella BPCO e sono raccomandati dalle linee guida GOLD 2014 quale terapia di prima

linea per i pazienti con BPCO inclusi nei gruppi B, C o D e come seconda opzione di trattamento per i pazienti inclusi nel gruppo A, per i quali i broncodilatatori a breve durata d'azione (SAMA, Short-Acting Muscarinic Antagonists o SABA, Short-Acting Beta2 Agonists) risultino insufficienti [1].

I broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA e LAMA) costituiscono quindi il cardine trattamento farmacologico cronico di base della BPCO: riducono la resistenza delle vie aeree e riducono l'intrappolamento dell'aria. La desufflazione determinata dalla terapia broncodilatatrice permette di ottenere l'aumento del FEV1, della FVC, della CI e della capacità d'esercizio [9].

Su quest'ultimo fronte, la somministrazione del broncodilatatore riduce leggermente l'EELV, aumentando la CI e ponendo così il paziente in condizioni più favorevoli per attuare una respirazione più efficiente, attenuando la comparsa di dispnea durante l'attività fisica.

Questi effetti della terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione sulla CI sono stati verificati sia per LABA come indacaterolo [10] sia per LAMA come tiotropio [11]. Inoltre, è stato osservato che, in pazienti con BPCO sottoposti a un ciclo di riabilitazione polmonare di 24 settimane, l'aggiunta dalla terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione può potenziare i benefici ottenibili in termini di capacità d'esercizio/tolleranza allo sforzo [12].

La terapia con broncodilatatori deve desufflare il paziente, mantenere pervie le vie aeree e tutelare la FRC (Functional Residual Capacity), sia in condizioni di riposo sia durante l'esercizio, quanto più a lungo possibile e, idealmente, per tutte le 24 ore [13]. Gli studi condotti hanno dimostrato che i broncodilatatori a lunga durata d'azione aumentano la pervietà delle vie aeree (aumento del FEV1) e la mantengono nel tempo, in modo relativamente costante nelle 24 ore in funzione dei ritmi circadiani. Questo comportamento è stato verificato sia per LABA come indacaterolo e salmeterolo [14] sia per LAMA come glicopirronio [15]. Il miglioramento della dispnea (TDI, Transitional Dyspnea Index) è apparso particolarmente marcato per glicopirronio rispetto al placebo, con il 61,3% dei pazienti che mantiene un miglioramento clinicamente importante dopo 26 settimane di terapia [16] e per indacaterolo rispetto a placebo e a trattamento attivo con tiotropio, formoterolo o salmeterolo [16].

Uno studio condotto per valutare gli effetti di indacaterolo 300 µg verso placebo ha verificato, inoltre, la possibilità di ottenere un significativo e rilevante miglioramento della resistenza all'esercizio grazie alla broncodilatazione, fin dalla prima somministrazione e con un effetto immodificato a tre

settimane [17]. Un'analoga azione è stata dimostrata anche per glicopirronio 50 µg, per il quale è stato inoltre evidenziato un aumento della tolleranza all'esercizio rispetto al placebo tra il giorno 1 (+10%; $p < 0,001$) e il giorno 21 (+21%; $p < 0,001$) [18]. Questo aumento della resistenza all'esercizio osservato in corso di terapia è probabilmente sostenuto anche dall'allenamento derivante dalla maggiore attività fisica svolta grazie agli effetti della broncodilatazione e al complessivo miglioramento degli scambi respiratori e dell'ossigenazione periferica, cui conseguono un metabolismo muscolare più efficiente e una minore produzione di acido lattico.

LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE: RAZIONALE ED EFFETTI CLINICI

Posta l'efficacia dimostrata di LAMA e LABA in monoterapia nel migliorare dispnea e tolleranza all'esercizio dei pazienti con BPCO e la loro azione selettiva su diversi target recettoriali, si è pensato di massimizzare la broncodilatazione grazie all'azione combinata di queste due classi di broncodilatatori. Il razionale della terapia di associazione con indacaterolo e glicopirronio (doppia broncodilatazione) si fonda sull'evidenza che i broncodilatatori antimuscarinici sono più efficaci a livello delle vie prossimali, mentre i beta2-agonisti esercitano un effetto terapeutico relativamente maggiore nelle vie aeree distali. In aggiunta, esistono indicazioni di una possibile sinergia degli effetti intracellulari di indacaterolo e glicopirronio basata sul cross-talk tra recettori muscarinici colinergici e recettori beta2-adrenergici, mediato dal cAMP, che rilassa la tonaca muscolare delle vie aeree attraverso meccanismi che coinvolgono proteinchinasi cAMP- e cGMP-dipendenti [19].

Una prima dimostrazione di questa azione sinergica è venuta dallo studio INTRUST, indirizzato a verificare la superiorità dell'associazione indacaterolo 150 µg + tiotropio 18 µg/die rispetto a tiotropio 18 µg + placebo/die nel migliorare la funzionalità polmonare (espressa come AUC Area Under the Curve, del FEV1 dopo 5 minuti e fino a 8 ore dalla somministrazione), alla 12 settimana (end point primario). Nello stesso studio sono stati inoltre misurati end point secondari quali la capacità inspiratoria, CI, l'impiego di broncodilatatori a breve durata di azione al bisogno e i sintomi respiratori [20].

L'analisi degli esiti clinici ha dimostrato che l'aggiunta di indacaterolo 150 µg a tiotropio aumenta significativamente la CI, indice di maggiore desufflazione, nell'intero arco delle 24 ore. E ciò si associa a un significativo miglioramento nel punteggio dei sintomi

respiratori ($p < 0,01$), a fronte di una tollerabilità della doppia broncodilatazione sovrapponibile a quella osservata per la monoterapia con tiotropio, anche a livello cardiaco (% di incremento dell'intervallo QT 30-60 ms, 60 ms e < 60 ms paragonabili).

Un beneficio sostanziale, in termini di miglioramento del FEV1 e della CI, è stato osservato anche per l'associazione indacaterolo 110 µg + glicopirronio 50 µg rispetto al solo indacaterolo tra 30 min e 4 ore dalla somministrazione e a 24 ore, sia al giorno 1 sia alla dodicesima settimana [21].

Lo studio SPARK, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo condotto su di 2.206 pazienti, ha recentemente dimostrato che il maggiore miglioramento del FEV1 ottenuto con la doppia broncodilatazione indacaterolo + glicopirronio si traduce in un beneficio clinico in termini di riduzione del numero di riacutizzazioni, rispetto alle monoterapie con glicopirronio o tiotropio [22]. Il miglioramento della funzione respiratoria e il minor numero di riacutizzazioni derivanti dalla doppia broncodilatazione sono stati accompagnati da un miglioramento della qualità di vita. In particolare, una quota significativamente superiore di pazienti trattati con indacaterolo + glicopirronio ha ottenuto un incremento clinicamente rilevante del punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (≥ 8 unità) rispetto a glicopirronio 50 µg in monoterapia ($p = 0,011$) e a tiotropio 18 µg ($p = 0,001$; in aperto), dopo 64 settimane di terapia.

I PARAMETRI CLINICI COME INDICATORI DEL MIGLIORAMENTO FUNZIONALE E DELLA PERFORMANCE

In generale, rispetto ai parametri clinici da utilizzare per la valutazione del miglioramento funzionale e della performance associati alla terapia si ritiene che:

- la spirometria è utile per valutare la funzionalità polmonare, ma non i sintomi e le loro variazioni, non necessariamente correlati
- sebbene la spirometria valuti la gravità della BPCO, la dispnea, la qualità di vita e la tolleranza all'esercizio (patient oriented outcome) riflettono meglio l'impatto globale della patologia sul benessere e sulla vita quotidiana dei pazienti.

Secondo le Linee guida EMA (European Medicines Agency) gli end point di efficacia da considerare per valutare gli effetti di un farmaco nel trattamento della BPCO sono [23]:

- la funzione polmonare, da valutare con spirometria (FEV1 pre- e post-broncodilatatore), risposta quantitativa e nel tempo;

- la dispnea e gli altri sintomi cardine della malattia, da valutare attraverso l'esame clinico e questionari validati, in particolare:
 - HRQoL (Health Related Quality of Life): CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire), SGRQ, CAT (COPD Assessment Test).
 - dispnea: il BDI (Baseline Dyspnea Index)/TDI, VAS (Visual Analogue Scale), Scala di Borg.
 - sintomi: dispnea, produzione di escreato, tosse. Come segno di efficacia, ci si dovrebbe aspettare un miglioramento di questi tre sintomi, sebbene sia difficile quantificare l'entità del miglioramento e uno standard clinico di riferimento non sia ancora stato stabilito.

E NELLA PRATICA CLINICA?

Dopo la presentazione e la condivisione in aula delle evidenze scientifiche sul tema, di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle Tavole Rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula.

Nella pratica clinica in che modo i parametri clinici possono costituire un indicatore del miglioramento funzionale e della performance di un paziente? Quando propendere per la massimizzazione della broncodilatazione?

Le linee guida forniscono indicazioni in merito alla stadiazione iniziale, ma non alla valutazione del miglioramento determinato dalle terapie. Anche in considerazione dei tempi medi di esecuzione della spirometria completa e delle indagini strumentali, i parametri clinici sono ritenuti fondamentali per la rivalutazione del paziente in trattamento. In particolare, dalla discussione emergono quali particolarmente utili:

1. la valutazione delle riacutizzazioni (numero e gravità). Le riacutizzazioni vanno indagate attivamente, chiedendo informazioni al paziente, qualora non siano state osservate direttamente durante il follow up (in questo caso, il dato utile è soltanto quello numerico mentre la gravità potrà essere valutata in termini di ospedalizzazione, ricorso al pronto soccorso e/o di necessità successiva di modificare la terapia).
2. la valutazione della dispnea. Nelle forme di BPCO di grado lieve/moderato è fondamentale raccogliere l'opinione del paziente sulle variazioni rispetto al periodo precedente (con scala modified Medical Research Council Dyspnea - mMRC, BDI/TDI, VAS, Scala di Borg, CRQ) per capire se il broncodilatatore

somministrato è sufficiente o se è necessario aggiungerne un secondo. Per il paziente con BPCO grave è necessario prevedere indagini più specifiche individuate per ogni singolo caso in funzione, non solo della gravità di malattia, ma anche delle comorbidità. Per tutti i pazienti è inoltre importantissimo valutare sempre la comparsa o le variazioni di tosse ed espettorato.

3. la valutazione della tolleranza allo sforzo, ancora meglio della dispnea, è un parametro importante per comprendere il reale impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente. Questa valutazione può essere effettuata tramite l'esecuzione del walking test almeno una volta all'anno. Nei casi in cui non fosse effettuabile, è fondamentale raccogliere una dettagliata anamnesi del paziente.
4. la valutazione della qualità di vita attraverso la somministrazione sistematica di un questionario semplice, validato, come per esempio il CAT, che il paziente può compilare da solo mentre aspetta di essere visitato. Questo strumento offre buona parte delle informazioni necessarie per l'inquadramento clinico.
5. la valutazione del BMI, poiché il peso corporeo eccessivo o variazioni del BMI possono avere un effetto confondente sulla dispnea
6. tra i dati funzionali, il dato spirometrico globale, oltre che non facilmente ottenibile, non è ritenuto adeguato per monitorare il miglioramento a causa della variabilità dell'esito; può comunque essere utile non tanto in termini di variazione del FEV1, ma di CI, importante indice di tolleranza allo sforzo. La spirometria, quindi, non andrebbe trascurata, ma sfruttata meglio, esaminandone i parametri realmente informativi.

Inoltre, è utile:

- valutare la presenza di ipercapnia e ipossemia rende importante l'esecuzione dell'emogas (dato oggettivo riproducibile);
- eseguire la saturimetria notturna: i sintomi respiratori notturni potrebbero dipendere da insufficienza respiratoria e non da una mancanza di efficacia del broncodilatatore.

In ogni caso, i parametri clinici specifici da considerare in via preferenziale variano in funzione del grado di gravità della malattia e da paziente a paziente, in funzione del quadro clinico individuale.

Parametri clinici e massimizzazione della broncodilatazione

Dal confronto tra i medici specialisti è emerso che in pratica clinica, in genere, il paziente viene

stadiato; la terapia con broncodilatatore è il gold standard per tutte le tipologie di paziente; l'opportunità di somministrarne uno solo principio attivo o di optare per la doppia broncodilatazione dipende dal livello di gravità della malattia; la terapia d'associazione, di norma, è presa in considerazione quando la FEV1 < 60% e/o il dato clinico suggerisce una risposta insufficiente alla monoterapia; l'associazione LAMA o LABA + ICS (Inhaled Corticosteroid) viene riservata ai frequenti riacutizzatori o a pazienti che facciano comunque ritenere necessario l'ICS, tenendo conto del dato spirometrico (marcato declino della FEV1) ed eventualmente avvalendosi di questionari di valutazione.

È ragionevole somministrare quindi la doppia broncodilatazione nei pazienti non controllati dalla monoterapia, ma anche in prima battuta nel paziente non trattato con sintomi importanti, eventualmente anche associando l'ICS, finché la situazione non è stabilizzata.

Nel propendere per la massimizzazione della broncodilatazione è sempre importante definire con precisione gli obiettivi del trattamento e i criteri oggettivi che devono guidare la decisione clinica, che, come emerso dalla discussione, sono stati identificati in:

- ottenere un miglior controllo dei sintomi è indubbiamente una ragione sufficiente per prevedere una doppia broncodilatazione, che sia in monosomministrazione once-a-day oppure con i due broncodilatatori assunti in momenti diversi. Su questo fronte, una particolare attenzione deve essere riservata ai sintomi notturni, più difficili da attenuare.
- una seconda ragione per massimizzare la broncodilatazione è prevenire le riacutizzazioni. La doppia broncodilatazione trova un razionale nei frequenti riacutizzatori, posta la necessità di indagarne la causa specifica e aggiungendo quindi, se necessario, anche la terapia cronica con l'ICS o prevedendo l'impiego di antibiotici nelle riacutizzazioni di origine batterica.
- il valore aggiunto della doppia broncodilatazione sta nella possibilità di aumentare il grado di desufflazione, consentendo di far lavorare il paziente ai volumi più bassi possibile. In questo modo aumentano i livelli di esercizio fisico, migliora ulteriormente il quadro respiratorio e l'outcome clinico complessivo, si riduce la necessità di riabilitazione e/o la si facilita nella fase iniziale. Una volta introdotta, la doppia broncodilatazione andrebbe mantenuta a lungo termine.
- la doppia broncodilatazione, anche in chi è ben controllato dalla monoterapia può essere

un approccio interessante. A questo proposito sarebbe utile qualche indicatore clinico più preciso del solo FEV1 per avere un razionale

più solido e valutare meglio l'evoluzione del paziente a lungo termine.

Bibliografia

- [1] Vestbo J, Agustí AG, Jones PW, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Stockley RA, Vogelmeier C, Wedzicha JA. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>
- [2] Krieger BP. Hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure: less room to breathe. *Respiration*. 2009;77(3):344-50
- [3] O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):753-5; discussion 755-7
- [4] Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):793-801
- [5] Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011 Aug;140(2):331-42
- [6] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agustí A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128-38
- [7] O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):354-61
- [8] Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J*. 2011;38:702-12
- [9] Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2010 Mar;27(3):150-9
- [10] Beeh KM, Beier J. Indacaterol, a novel inhaled, once-daily, long-acting beta2-agonist for the treatment of obstructive airways diseases. *Adv Ther*. 2009 Jul;26(7):691-9
- [11] O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):832-40
- [12] Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005 Mar;127(3):809-17
- [13] Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1998 Oct;12(4):799-804
- [14] Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Feb;24(1):162-8
- [15] D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011 Dec 7;12:156. doi: 10.1186/1465-9921-12-156
- [16] Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):892-9
- [17] O'Donnell DE(1), Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, Kramer B; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1030-6
- [18] Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-13
- [19] Roux E, Molimard M, Savineau JP, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol*. 1998 Sep;31(3):349-56
- [20] Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, Lassen C, Kramer B; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012 Sep;67(9):781-8
- [21] Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Feb 24;9:215-28
- [22] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013 May;1(3):199-209
- [23] EMA guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of COPD, June 2012; EMA/CHMP/700491/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf



Capitolo 3

Monosomministrazione e rapidità di azione

VARIABILITÀ DEI SINTOMI NELLA BPCO

La variabilità dei sintomi nell'arco della giornata è tipica e comunemente riconosciuta nei pazienti con asma, meno in quelli con BPCO. Dati recenti, tuttavia, indicano che anche nella maggioranza dei pazienti con BPCO la sintomatologia cambia per tipologia e intensità durante le 24 ore.

A questo proposito, è stato realizzato uno studio osservazionale pan-europeo su 2.441 pazienti con BPCO grave (FEV1<50% predetto, FEV1/FVC < 0,7, nessuna riacutizzazione nei 3 mesi precedenti), selezionati da MMG e da pneumologi [1].

I sintomi tipici della BPCO sono stati riferiti dal 92,5% dei pazienti e la dispnea è stato il sintomo più comune (72,5%). Circa due pazienti su tre (62,7%) hanno segnalato di percepire una variazione dei sintomi nell'arco delle 24 ore (con un maggior disagio al mattino, soprattutto nelle prime ore dopo il risveglio) e in giorni diversi. La variazione riguardava principalmente sintomi quali la dispnea, la tosse, il respiro sibilante e la costrizione toracica.

È stata, inoltre, realizzata una survey on-line cui hanno partecipato 803 pazienti residenti in Europa e negli Stati Uniti affetti da BPCO, di cui 289 di stadio grave [2].

I pazienti intervistati hanno identificato nel mattino il momento peggiore della giornata per i sintomi di BPCO, soprattutto per la dispnea che correlava decisamente con le difficoltà a svolgere le attività di vita quotidiana. Nei pazienti con BPCO grave, la notte risultava il secondo peggiore momento della giornata, a conferma di quanto riportato anche da altri lavori in letteratura, nei quali si evidenzia che la presenza di sintomi notturni aumenta con la gravità di BPCO [3].

Una possibile spiegazione della maggiore percezione della dispnea al mattino può essere dovuta al fatto che i pazienti assumono i farmaci troppo tardi e non in tempo utile perché possano esercitare il loro effetto ottimale; d'altra parte, emerge la necessità di implementare strategie di trattamento in grado di ridurre l'impatto della variabilità dei sintomi della BPCO, garantendo il controllo della sintomatologia nell'arco delle 24 ore, con particolare riferimento ai momenti in cui subiscono una intensificazione, tra cui il mattino e la notte.

Anche il medico sembra non riservare la giusta attenzione alla variabilità dei sintomi e al loro impatto sulla qualità della vita del paziente. La stessa survey ha, infatti, rilevato che solo il 22-44% dei partecipanti era stato interrogato dal proprio medico sulla presenza di sintomi mattutini e soltanto il 9-22% riferiva di aver ricevuto domande sulle modalità di gestione dei sintomi mattutini [2].

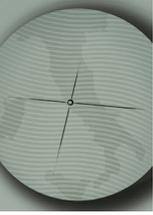
Particolarmente interessante è quanto è emerso dallo studio osservazionale COPD SUNRISE che ha coinvolto 514 pazienti affetti da BPCO (età media 64 anni, 91% di sesso maschile). Lo studio è stato realizzato con l'obiettivo di valutare la variabilità giornaliera dei sintomi e le aspettative di pazienti e medici in merito al trattamento. Dallo studio è emerso che l'aspettativa principale del paziente sulla terapia per la BPCO è quella di poter ottenere sollievo dai sintomi e che questo si possa verificare il più rapidamente possibile dopo l'assunzione del farmaco [4].

I BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA DI AZIONE IN MONOSOMMINISTRAZIONE E CONTROLLO COSTANTE DEI SINTOMI

I broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA e LAMA) costituiscono il trattamento farmacologico chiave nella BPCO.

In linea di principio, la frequenza di somministrazione ideale è quella in grado di offrire il massimo beneficio al paziente e che il paziente riesca a mantenere stabilmente a lungo termine. Se il farmaco è molto efficace e in grado di compensare i sintomi durante tutto l'arco delle 24 ore, una sola somministrazione appare preferibile poiché facilita la compliance.

Rispetto ai broncodilatatori a breve durata d'azione (SAMA e SABA), somministrati quattro volte al giorno, i beta2-agonisti a lunga durata di azione (LABA) e gli antimuscarinici a lunga durata di azione (LAMA) offrono una broncodilatazione più costante e protratta, che diventa massima in caso di farmaci in monosomministrazione quotidiana. Assunti al mattino, LABA e LAMA in monosomministrazione permettono di attenuare i sintomi più intensi presenti al risveglio e di offrire una copertura omogenea per 24 ore, con un FEV1 di valle comunque superiore



a quello determinato da principi attivi a più breve durata d'azione, somministrati più volte al giorno [5].

Va ricordato che un elemento patogenetico centrale della BPCO è l'iperinsufflazione e che riuscire a contrastarla in modo efficace e costante attraverso l'azione di "stenting farmacologico" resa possibile da broncodilatatori adeguatamente efficaci per molte ore, permette di migliorare la meccanica e la dinamica respiratoria e supportare, così, un maggior svuotamento delle vie aeree periferiche dall'aria intrappolata (riduzione farmacologica dei volumi polmonari). Ciò si traduce in un maggior benessere del paziente, che presenterà meno sintomi ostruttivi e, in particolare, minore insorgenza di dispnea, soprattutto durante l'esercizio fisico. In aggiunta, la diminuzione dello stretching di parete assicurata da LAMA e/o LABA (al quale, invece, il paziente rimane esposto quando assume broncodilatatori a breve durata di azione) riduce lo stimolo alla produzione di sostanze pro-infiammatorie, tutelando ulteriormente le vie aeree e riducendo il rischio di riacutizzazioni. Questi effetti, ottenibili già con broncodilatatori a lunga durata di azione in monoterapia, diventano ancora più marcati e favorevoli quando LABA e LAMA vengono somministrati in associazione, nell'ambito di una strategia di massimizzazione della broncodilatazione grazie al loro effetto sinergico, come descritto in seguito.

Gli antimuscarinici

Nella BPCO quindi, riuscire a garantire una broncodilatazione adeguata e il più possibile costante nelle 24 ore è importante per mantenere una buona dinamica del flusso respiratorio e permettere al paziente di desufflarsi almeno in parte, eliminando l'aria intrappolata e aumentando la capacità inspiratoria (CI).

Per essere efficace, un farmaco broncodilatatore deve essere in grado di interferire con i meccanismi della broncostrizione modulati dal legame dell'acetilcolina ai recettori muscarinici M3 presenti nelle vie aeree e dal conseguente innesco di una complessa serie di reazioni intracellulari che coinvolgono il calcio citoplasmatico [6].

L'acetilcolina ha un ruolo chiave nella contrazione del muscolo liscio presente nelle vie aeree e viene rilasciata in grandi quantità dalle terminazioni parasimpatiche e vagali colinergiche post-gangliari per effetto dell'attivazione di riflessi nervosi innescati da agenti irritanti come il fumo di sigaretta, l'inquinamento atmosferico, i virus respiratori, ecc.: tutti fattori che possono determinare un significativo peggioramento dei

sintomi nei pazienti con BPCO. Bloccare il legame dell'acetilcolina ai recettori M3 permette di favorire il rilassamento delle vie aeree iper-contratte e ripristinare un miglior flusso aereo.

I recettori muscarinici non sono tutti uguali né ugualmente distribuiti a livello tissutale, così come molto differenti sono gli esiti della loro attivazione/inibizione. I recettori M3 sono presenti nella tonaca muscolare (di cui regolano la contrazione), nelle ghiandole sottomucose (secrezione di muco), sulle cellule endoteliali (vasodilatazione), nell'epitelio e nella tonaca muscolare delle vie aeree (incremento del battito ciliare e proliferazione cellulare). In aggiunta, l'attivazione degli M3 induce il rilascio di fattori chemiotattici dai macrofagi alveolari. I recettori M2 sono presenti a livello delle terminazioni parasimpatiche (dove limitano il rilascio di acetilcolina), nella tonaca muscolare (inibizione del rilassamento), nell'epitelio delle vie aeree (riduzione del battito ciliare). Inoltre, la loro attivazione promuove la proliferazione dei fibroblasti implicata nel rimodellamento delle vie aeree [7].

Un broncodilatatore "ideale" deve essere caratterizzato da un'elevata selettività per i recettori M3 e una bassa selettività per i recettori M2. Uno studio che ha confrontato l'antimuscarinico di nuova generazione glicopirronio rispetto a tiotropio (finora considerato gold standard della terapia) ha evidenziato che il primo è dotato di un rapporto di selettività M3/M2 in vitro più che doppio rispetto al secondo (M3/M2 10,7 vs 4,3) [8].

Un risultato che appare particolarmente degno di nota se si considera che tiotropio costituisce già un ottimo broncodilatatore anticolinergico, dotato di una notevole selettività per i recettori M3. Analogo discorso vale per l'affinità, superiore per glicopirronio rispetto a tiotropio e ipratropio ($t_{1/2}$ del rapporto di dissociazione M3/M2 rispettivamente pari a 16,5, 10,4 e 7,3) [9]. Le proprietà farmacodinamiche di glicopirronio si traducono in un più rapido instaurarsi dell'azione terapeutica (testimoniata dalla più repentina caduta della concentrazione di Ca^{++} intracellulare) rispetto a tiotropio, caratterizzato da una maggiore latenza temporale degli effetti [8].

E ciò a fronte di un analogo profilo del mantenimento dell'azione broncodilatante nelle 24 ore, verificato con misure seriali del FEV1 [10]. Questo insieme di caratteristiche fanno di glicopirronio un broncodilatatore estremamente efficiente, in grado di offrire un rapido sollievo al paziente subito dopo l'assunzione mattutina, quando sono presenti i sintomi più intensi, e di garantire un'adeguata pervietà delle vie aeree fino all'assunzione successiva, con benefici evidenti fin dalla prima somministrazione e verificati a 12 settimane [10].

I Beta2-agonisti

La seconda classe di broncodilatatori a lunga durata di azione proponibile ai pazienti con BPCO è rappresentata dai beta2-agonisti, caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente diverso, che parte con l'attivazione della proteina Gs accoppiata al recettore di membrana beta2. Tale attivazione, da un lato, promuove direttamente l'apertura dei canali del potassio presenti nella membrana plasmatica, dall'altro innesca gli stessi meccanismi di regolazione della contrazione modulati dal Ca⁺⁺ degli antimuscarinici, ma attraverso una via di trasduzione del segnale che parte dall'adenilatociclastasi di membrana e prosegue con l'attivazione della proteinchinasi K (PCK) e della proteinchinasi A (PKA) cAMP-dipendenti. In sostanza, mentre gli antimuscarinici bloccano il rilascio intracitoplasmatico di calcio attraverso un'azione sui recettori di membrana, i broncodilatatori beta2-agonisti arrivano allo stesso effetto a valle della via di trasduzione del segnale che coinvolge il cAMP [11].

Per oltre vent'anni si sono avuti a disposizione soltanto due beta2-agonisti a lunga durata di azione: formoterolo e salmeterolo. Al momento della loro introduzione, questi due farmaci hanno rappresentato un notevole passo avanti nella terapia della BCPO, per la quale fino ad allora si aveva a disposizione soltanto il salbutamolo. Benché entrambi siano caratterizzati da un effetto sostenuto per 12 ore, formoterolo e salmeterolo differiscono per i tempi con cui si instaura l'azione broncodilatante: ossia, molto rapidamente per il primo, in modo più graduale per il secondo [12].

Da alcuni anni, anche in Italia, è stato introdotto indacaterolo: un broncodilatatore beta2-agonista di nuova generazione, caratterizzato da una maggiore efficienza e persistenza dell'azione broncodilatante. Attualmente, indacaterolo è l'unico LABA disponibile nella pratica clinica che permette di mantenere pervie le vie aeree e aumentare in modo relativamente costante il FEV1, in funzione dei ritmi circadiani, per tutto l'arco delle 24 ore, con una sola somministrazione giornaliera, al mattino [13].

Il meccanismo d'azione di indacaterolo è sovrapponibile a quello degli altri beta2-agonisti, ma grazie alla sua struttura molecolare anfotera (coda lipofila e testa idrofila) questo broncodilatatore riesce a interagire meglio con i recettori beta2 e ad avere una durata d'azione prolungata [14]. Ciò spiega la rapidità di insorgenza dell'effetto terapeutico di indacaterolo, rilevabile entro pochi minuti dalla sua inalazione.

La durata d'azione particolarmente prolungata di indacaterolo, in grado di assicurare una copertura ottimale nelle 24 ore, con una sola somministrazione

mattutina, ha introdotto il concetto di "stenting" delle vie aeree, assimilando la broncodilatazione farmacologica persistente all'azione esercitata da uno stent coronarico nei vasi cardiaci. In pratica, grazie alle sue caratteristiche biochimiche e farmacodinamiche, indacaterolo permette di ottenere questo effetto di stenting farmacologico delle vie aeree: ossia un'azione broncodilatante rapida, immediata, continua nel tempo e priva delle oscillazioni che tipicamente si osservano somministrando broncodilatatori a lunga durata di azione che richiedono più somministrazioni giornaliere [15]. Il fatto di evitare variazioni significative nell'intensità della broncodilatazione ha anche ripercussioni positive sulla prevenzione/riduzione della flogosi [15].

Gli studi di confronto indicano che indacaterolo in monosomministrazione giornaliera ha un profilo di mantenimento della broncodilatazione (Through FEV1) almeno sovrapponibile a quello di salmeterolo somministrato due volte al giorno, unitamente ad un più rapido instaurarsi dell'azione terapeutica [13, 16]. Ciò permette al paziente avere un rapido sollievo dai sintomi e quindi sperimentare in modo positivo l'efficacia e l'importanza del trattamento, elementi fondamentali per l'aderenza terapeutica.

Tra i broncodilatatori a lunga durata d'azione, indacaterolo ha dimostrato di determinare benefici in termini di miglioramento dell'indice di dispnea (TDI), a entrambi i dosaggi in uso (150 e 300 µg/die) [17] e di incidere positivamente anche sulla capacità inspiratoria (CI), indice più adeguato del FEV1 per valutare il beneficio apportato dalla terapia farmacologica nei pazienti con BPCO. In particolare, indacaterolo 150 µg migliora significativamente la CI rispetto a tiotropio 18 µg nel primo giorno di trattamento [18] e a tutti gli intervalli di tempo considerati nell'arco delle 24 ore, dopo la monosomministrazione giornaliera [19].

Anche glicopirronio, confrontato con placebo e tiotropio, ha dimostrato di migliorare la funzionalità polmonare, clinicamente e statisticamente, entro 5 minuti dalla somministrazione [20], fin dalla prima dose e con un effetto che permane oltre 26 settimane dall'inizio della terapia [21].

LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE IN MONOSOMMINISTRAZIONE: EFFETTI CLINICI

Come già descritto nel precedente capitolo il razionale della terapia di associazione con indacaterolo e glicopirronio si fonda sull'evidenza che i broncodilatatori antimuscarinici agiscono a

livello delle vie prossimali, mentre i beta2-agonisti esercitano un effetto terapeutico relativamente maggiore nelle vie aeree distali. Inoltre la sinergia degli effetti intracellulari di indacaterolo e glicopirronio si baserebbe sul cross-talk tra recettori muscarinici colinergici e recettori beta2-adrenergici, mediato dal cAMP, che rilassa la tonaca muscolare delle vie aeree [22].

In aggiunta, la somministrazione contemporanea delle due classi di broncodilatatori previene il depotenziamento dell'azione del beta2-agonista. Supportato dall'antimuscarinico, quindi, il beta2-agonista ha modo di esprimere appieno e più a lungo la propria azione broncodilatante intrinseca [23]. L'interazione positiva tra beta2-agonista e un antimuscarinico non si limita ai fenomeni citoplasmatici successivi all'interazione di ciascun broncodilatatore con il proprio recettore, ma si verifica anche a monte, nelle terminazioni delle fibre nervose parasimpatiche vagali responsabili della modulazione nervosa dello stato di contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree. A livello pre-giunzionale, l'azione contemporanea di un beta2-agonista e di un antimuscarinico selettivo per i recettori M3 permette di ridurre la liberazione delle vescicole di acetilcolina nello spazio sinaptico, attenuando lo stimolo alla contrazione e facilitando l'azione post-sinaptica dei broncodilatatori [24]. Grazie all'insieme di questi fenomeni sinergici, la duplice broncodilatazione permette di ottenere uno stenting farmacologico massimale delle vie aeree.

Lo studio SHINE ha confrontato gli effetti della doppia broncodilatazione ottenuta con la nuova strategia d'associazione indacaterolo/glicopirronio in monosomministrazione con quelli ottenibili con le monoterapie, tiotropio e placebo. Lo studio ha confermato che il razionale della duplice broncodilatazione ha un riscontro clinico e va perseguito nell'ottica di offrire ai pazienti un migliore controllo dei sintomi diurni e notturni. In particolare lo studio SHINE ha dimostrato che l'associazione indacaterolo/glicopirronio determina un FEV1 di valle significativamente più alto e una broncodilatazione nelle 24 ore significativamente migliore rispetto a ciascuno dei due broncodilatatori somministrati singolarmente e a tiotropio in monoterapia. [25]

Lo studio ILLUMINATE ha dimostrato che la broncodilatazione ottenibile con la terapia d'associazione indacaterolo/glicopirronio in monosomministrazione, verificata con spirometrie seriali (FEV1), è significativamente maggiore di quella determinata da fluticasone/salmeterolo bid al giorno 1, alla 12esima e alla 26 settimana di terapia [26]. Inoltre, la doppia broncodilatazione ha migliorato

significativamente il punteggio totale TDI rispetto a fluticasone/salmeterolo alle settimane 12 e 26.

Più recentemente, l'azione complementare sulle vie aeree prossimali e distali di broncodilatatori antimuscarinici e anticolinergici e la sinergia degli effetti intracellulari, ha trovato ulteriori conferme nei risultati dello studio GLOW6, condotto per valutare i benefici ottenibili con l'associazione glicopirronio 50 µg una volta al giorno e indacaterolo 150 µg una volta al giorno rispetto alla monoterapia con indacaterolo. I pazienti erano affetti da BPCO da moderata a grave (GOLD Stage II e III secondo le linee guida GOLD 2010), fumatori o ex fumatori (con una storia di fumo di almeno 10 P/Y) e presentavano un FEV1 (post-broncodilatatore) $\geq 30\%$ e $< 80\%$ del normale valore predetto e FEV₁/FVC (post-broncodilatatore) $< 0,70$ allo screening [27].

Lo studio ha evidenziato un significativo miglioramento della funzione polmonare a favore della doppia broncodilatazione ottenuta con indacaterolo + glicopirronio dal primo giorno di terapia e a 12 settimane (Δ trough FEV1 74 ml e 64 ml, rispettivamente). Questo vantaggio funzionale è stato accompagnato da un miglioramento dell'indice di dispnea (TDI), da una migliore qualità di vita e da un aumento del numero di giorni caratterizzati dalla possibilità di svolgere le abituali attività quotidiane dopo 12 settimane di assunzione regolare in monosomministrazione giornaliera. I benefici osservati sono apparsi particolarmente rilevanti nella sottopopolazione dei pazienti fumatori.

E NELLA PRATICA CLINICA?

Di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula in tema di benefici della monosomministrazione e rapidità di azione.

L'evoluzione in ambito farmacologico con l'introduzione dei broncodilatatori a lunga durata di azione, prima i beta2-agonisti e poi gli anticolinergici, ha cambiato radicalmente le possibilità di gestione della BPCO. L'orientamento alla doppia broncodilatazione e le associazioni fisse di antimuscarinici e beta2-agonisti di prossima introduzione potranno permettere di compiere ulteriori passi avanti sul fronte del controllo dei sintomi nelle 24 ore, del miglioramento della qualità di vita e della riduzione delle riacutizzazioni.

Sulla base delle conoscenze di fisiologia respiratoria e dei meccanismi molecolari d'azione di LABA e LAMA, unite agli esiti degli studi clinici, si

può concludere che la doppia broncodilatazione è utile in pratica clinica poiché permette di ottenere uno stenting costante delle vie aeree, migliorando i sintomi e la qualità di vita dei pazienti e contribuendo a ridurre il numero delle riacutizzazioni.

Nella valutazione dell'efficacia di una terapia con broncodilatatori a lunga durata di azione in monosomministrazione giornaliera (mattutina), vanno attentamente valutati i sintomi, soprattutto quelli notturni. È infatti fondamentale operare una diagnosi differenziale soprattutto della dispnea e della tosse notturna che possono essere segno di ben altre patologie, quali per esempio, lo scompenso cardiaco, il reflusso gastroesofageo e la sindrome delle apnee notturne. Va ricordato che reflusso, scolo nasale posteriore e asma rappresentano il 90% delle cause delle tosse, cui si aggiungono le ulteriori piccole quote di tosse iatrogena da Ace-inibitori e beta-bloccanti (in questo secondo caso, per certi versi, interpretabile come equivalente asmatico).

Indagare la qualità del sonno è altrettanto fondamentale e, soprattutto, riuscire a comprendere se siano i sintomi la causa di risveglio del paziente o se il paziente li percepisca dopo essersi svegliato per altre ragioni.

I farmaci sono fondamentali; quelli in commercio sono efficaci, ma vanno prescritti al paziente giusto, dopo un attento inquadramento globale, che tenga conto anche di fattori non strettamente clinici (età, capacità di comprensione, manualità, disponibilità alla terapia ecc.).

La questione centrale non è solo quali farmaci si prescrivono, ma anche a chi vengono prescritti, come viene educato il paziente ad assumerli e come viene supportata/monitorata l'aderenza alla terapia.

È dimostrato che la sola aderenza alla terapia, a prescindere dai farmaci somministrati, permette di migliorare i sintomi e la qualità di vita, di ridurre le

riacutizzazioni e la mortalità [28].

La disponibilità di una terapia con broncodilatatori a lunga durata di azione in monosomministrazione giornaliera dovrebbe favorire, oltre a un miglior controllo dei sintomi, anche una maggiore compliance da parte dei pazienti.

La monosomministrazione è vantaggiosa soprattutto per pazienti che devono assumere anche altri farmaci e può aiutare i meno motivati alla terapia ad aderirvi maggiormente, posta un'adeguata educazione alla sua assunzione.

I medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde si sono dimostrati d'accordo pressochè all'unanimità sull'utilità della monosomministrazione per incrementare l'aderenza alla terapia.

La rapidità d'azione è importante per un migliore controllo dei sintomi, soprattutto al mattino; offre un beneficio precoce e migliora la percezione d'efficacia della terapia; in linea di principio, quindi, dovrebbe favorire una migliore aderenza.

L'aderenza si sostiene, inoltre, con l'educazione sulla patologia e sull'uso corretto dell'inalatore, dedicando il tempo necessario e verificando che le modalità d'impiego siano state apprese, in occasione della prescrizione e delle visite di controllo [29]. Istruire il paziente all'uso del device e verificare che sia in grado di utilizzarlo correttamente è fondamentale per non vanificare gli obiettivi terapeutici.

Il device riveste un ruolo chiave anche in funzione della sua semplicità e maneggevolezza che possono incidere fortemente sulla corretta assunzione da parte del paziente; il cambiamento del device reso necessario dalla revisione dello schema terapeutico può comportare la riduzione dell'aderenza terapeutica e il paziente, in questo caso, deve essere reistruito all'uso del nuovo device.

Bibliografia

- [1] Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):264-72.
- [2] Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug;25(8):2043-8.
- [3] Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011 Sep 1;20(121):183-94.
- [4] Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, Demir C, Senol T, Güner S, Koyuncu E, Ozen F, Oztürk S, Cangül Z, Ağanoğlu S, Ozkaya S, Ocak SC, Akkurt H, Intepe YS, Bayrak MG, Güler T, Bekçi TT, Soyuyiğit S, Seyfettin S, Kula O, Akbay MO, Büyükgöze B, Asal G, Başlılar S, Oztürk O; Turkey SUNRISE Study Group. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberk Toraks*. 2011;59(4):328-39.
- [5] Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in

- chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther.* 2010 Mar;27(3):150-9.
- [6] Pelaia G, Renda T, Gallelli L, Vatrella A, Busceti MT, Agati S, Caputi M, Cazzola M, Maselli R, Marsico SA. Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. *Respir Med.* 2008 Aug;102(8):1173-81.
- [7] Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(208):317-41.
- [8] Sykes D, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, Trifilieff A, Charlton SJ. 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 Nov;343(2):520-8.
- [9] Casarosa P(1), Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Aug;330(2):660-8.
- [10] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012 Nov;40(5):1106-14.
- [11] Marsico SA, Vatrella A, Pelaia G, Maselli R. In: *Malattie dell'Apparato Respiratorio*. Ed. Zuin R, Piccin. 2008.
- [12] Grembiale RD, Pelaia G, Naty S, Vatrella A, Tranfa CM, Marsico SA. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(5):463-6.
- [13] Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011 Feb;24(1):162-8.
- [14] Pontier SM, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Galés C, Bouvier M. Cholesterol-dependent separation of the β2-adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy: insight into nanoscale organization of signal transduction. *J Biol Chem.* 2008 Sep 5;283(36):24659-72.
- [15] Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther.* 2010 Mar;27(3):150-9.
- [16] Ribeiro M, Chapman KR. Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:145-52.
- [17] Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Jun;105(6):892-9.
- [18] Rossi A, Centanni S, Cerveri I, Gulotta C, Foresi A, Cazzola M, Brusasco V. Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium. *Respir Med.* 2012 Jan;106(1):84-90.
- [19] Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011 Feb;24(1):162-8.
- [20] D'Urzo A(1), Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011 Dec 7;12:156.
- [21] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012 Nov;40(5):1106-14.
- [22] Roux E, Molimard M, Savineau JP, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol.* 1998 Sep; 31(3):349-56.
- [23] Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, Halayko AJ, Zaagsma J, Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Feb; 26(1):145-55.
- [24] Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2011 Aug; 32(8):495-506.
- [25] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1484-94.
- [26] Vogelmeier CF(1), Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):51-60.
- [27] Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Feb 24;9:215-28.
- [28] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- [29] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011 Jun;37(6):1308



Capitolo 4

I Device

Sul mercato sono disponibili varie tipologie di device per la somministrazione dei farmaci inalatori utilizzati per il trattamento della BPCO, ciascuno con caratteristiche tecniche e modalità di impiego differenti, che incidono sulla semplicità e l'efficienza delle somministrazioni. L'estrema variabilità dell'offerta e, quindi, della scelta del device deve tener conto delle caratteristiche del paziente e, in particolare, della sua capacità di generare un flusso inspiratorio adeguato, della manualità e della capacità di coordinare l'azionamento del dispositivo con un'inspirazione appropriata. Da ciò deriva che l'educazione del paziente all'uso del device è fondamentale per garantire la corretta assunzione del farmaco e l'aderenza terapeutica e per ottenere reali benefici dalle diverse opzioni farmacologiche.

TIPOLOGIE E CARATTERISTICHE DEI DEVICE IN COMMERCIO

Attualmente, i device inalatori disponibili si dividono nei due grandi gruppi delle polveri secche (DPI) e delle sospensioni/soluzioni (fini ed extra-fini) contenenti idrofluoroalcani (HFA) come propellenti (pMDI). In relazione alla formulazione e al tipo di dispositivo scelti è necessario fornire al paziente informazioni specifiche per la loro corretta gestione. Per esempio, un farmaco in sospensione tende a formare aggregati e a precipitare, mentre una soluzione si mantiene più stabile nel tempo. Ciò fa sì che, mentre per la seconda si può prevedere un dosaggio costante e ben definito, per la prima si può andare incontro a una riduzione della quantità di farmaco effettivamente erogato e, quindi, a fenomeni di sotto-dosaggio e a una compromissione dell'efficacia della terapia. Per ridurre questo rischio, al paziente che usa un pMDI con sospensione si deve raccomandare di agitare bene il device prima dell'uso, cosa che non è invece necessaria nel caso di inalatori contenenti una soluzione o una polvere (DPI).

Il diametro delle particelle erogate dall'inalatore (diametro aerodinamico mediano di massa) rappresenta un fattore critico ai fini dell'efficacia della terapia, dal momento che da esso dipendono

la distribuzione del principio attivo nelle vie aeree e il suo arrivo nel sito d'azione. Studi a riguardo hanno indicato che la massima percentuale di deposizione a livello alveolare (50% circa) si ottiene utilizzando particelle di diametro compreso tra 1,5 e 4 μm , mentre per dimensioni superiori ai 10 μm più del 60% del farmaco si ferma nell'orofaringe, risultando oltre che inattivo, dannoso a causa di un aumento degli effetti collaterali sistemici (in particolare, adenoma prostatico e glaucoma nel caso degli antimuscarinici) conseguenti al possibile assorbimento per via mucosa e gastroenterica [1].

Un altro aspetto da considerare nella scelta del farmaco inalatorio riguarda la differente distribuzione dei recettori target nell'albero respiratorio. In particolare, va ricordato che i recettori antimuscarinici, benché presenti lungo tutte le vie aeree, si concentrano prevalentemente nelle vie prossimali di maggior calibro e ciò rende un po' meno critico il problema del diametro delle particelle. I recettori dei beta2-agonisti e quelli dei corticosteroidi, al contrario, sono localizzati prevalentemente nelle piccole vie distali, fino a livello alveolare, e ciò impone l'impiego di formulazioni contenenti particelle extra-fini per assicurare una sufficiente penetrazione del principio attivo e l'efficacia della terapia.

L'elevata deposizione orofaringea che caratterizzava i device iniziali (50-80%), nel caso degli MDI è stata in buona parte ridotta grazie all'introduzione degli spaziatori (10%) e dei propellenti HFA (30% circa).

L'IMPORTANZA DI UNA BASSA RESISTENZA AL FLUSSO

Un parametro chiave nel determinare l'efficienza dell'erogazione/inalazione del farmaco con device a polvere secca è la resistenza interna del dispositivo, da cui dipende lo sforzo inspiratorio richiesto al paziente. Tra i principali erogatori di polvere secca disponibili (*Breezhaler*[®], indacaterolo/glicopirronio; *Diskus*[®], salmeterolo/fluticasone; *Handibaler*[®], tiotropio; *Turbubaler*[®], formoterolo/budesonide) quello caratterizzato dalla maggiore velocità

di flusso a parità di sforzo respiratorio è *Breezehaler*[®] (resistenza interna pari a 2,2 [x10-2kPa½ L-1min] contro rispettivamente 2,7 [x10-2kPa½ L-1min], 5,1 [x10-2kPa½ L-1min] e 3,4[x10-2kPa½ L-1min]), che si rivela quindi particolarmente importante nei pazienti con BPCO, sempre interessati da una più o meno significativa compromissione della CI [2].

I tassi di deposizione alveolare verificati per i dispositivi più usati sono pari al 39% per *Breezehaler*[®], all'8-14% per *Diskus*[®], al 30% per *Genuair*[®] (aclidinio), al 22% per *Handibaler*[®], al 52% per *Respimat*[®] (tiotropio) e al 25-35% per *Turbubaler*[®] [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,16].

Gli studi che hanno confrontato i flussi inalatori ottenibili in pazienti con BPCO che utilizzavano *Breezehaler*[®] o *Handibaler*[®], hanno confermato che la bassa resistenza al flusso del primo si traduce nella facilità ed efficienza dell'inalazione e nella distribuzione ottimale del farmaco nelle vie aeree prossimali e distali, resa possibile dalle ridotte dimensioni delle particelle (<5 µm) [4, 17].

SISTEMI DI FEEDBACK A SUPPORTO DELL'INALAZIONE CORRETTA

Un noto problema della terapia inalatoria riguarda la scarsa consapevolezza dei pazienti riguardo la sua efficacia e la sua importanza fondamentale nell'ottenere un buon controllo della BPCO a medio-lungo termine. Oltre che da un'insufficiente informazione/educazione, questo inconveniente è stato favorito dall'impossibilità per il paziente di verificare la corretta assunzione del farmaco inalatorio a causa della mancanza, nei vecchi dispositivi, di opportuni meccanismi di feedback. I device di nuova generazione hanno compensato questa lacuna, introducendo uno o più indicatori della corretta erogazione/inalazione. Nel caso di *Breezehaler*[®], gli indicatori sono tre, basati su segnali gustativi, uditivi e visivi di immediata comprensione per il paziente. Questo triplice sistema di feedback, da un lato, conforta il paziente rispetto al fatto di aver effettivamente assunto il farmaco inalatorio e, dall'altro, evita che la terapia appaia falsamente inefficace a causa di un'assunzione errata o saltuaria.

L'IMPATTO DEI DEVICE SULLA GESTIONE DELLA BPCO

Parlare di diagnosi precoce, inquadramento

globale del paziente e miglioramento della terapia della BPCO è del tutto inutile se il paziente non assume i farmaci o se non è in grado di assumerli in modo corretto. Su questo fronte la disponibilità di device semplici, maneggevoli e caratterizzati da una bassa resistenza al flusso è cruciale per permettere a pazienti tendenzialmente anziani e con capacità inspiratoria ridotta di gestire autonomamente la terapia e far arrivare il farmaco nel sito d'azione. I progressi in ambito farmacologico devono, quindi, essere affiancati dall'innovazione nel settore dei dispositivi.

Il device ideale deve poter essere azionato con un minimo numero di manovre e permettere un'inalazione efficiente e non difficoltosa. Questi aspetti, uniti a un'attenta educazione del paziente all'uso corretto dell'inalatore, sono determinanti per supportare l'aderenza alla terapia. Il paziente va istruito dedicando tutto il tempo necessario e verificando, sia in occasione della prima prescrizione sia durante i controlli successivi, che abbia appreso la manualità necessaria e sappia coordinare l'azionamento del dispositivo con un'inspirazione efficace.

Riguardo ai device le linee guida del National Institute for health ans Care Excellence (NICE) 2010 sottolineano che:

- nella maggior parte dei casi, la terapia broncodilatatoria va somministrata usando un dispositivo per inalazione a mano
- è bene individuare il device più adatto per il tipo di terapia scelta (non tutti i farmaci sono disponibili in tutti i tipi di device)
- i pazienti devono essere istruiti sul corretto impiego del device e devono dimostrare di saperlo usare correttamente
- la competenza dei pazienti nell'impiegare il device deve essere riesaminata e la tecnica va reinsegnata regolarmente.

Le linee guida GOLD 2014 considerano il device come parte integrante della terapia e raccomandano che l'inalatore sia scelto in funzione delle caratteristiche del paziente [18].

Dal punto di vista del paziente, la scelta del device può essere influenzata da fattori quali:

- accettazione della diagnosi
- età
- stile di vita
- facilità di utilizzo
- flusso inspiratorio
- destrezza
- gusto
- aspetto del device.

Dal punto di vista del medico, invece,

appaiono prioritari elementi come:

- costo
- quantità di farmaco distribuito
- disponibilità di più farmaci con lo stesso device
- compatibilità con altri devices
- facilità di insegnamento della tecnica
- efficacia del device.

In pratica clinica, l'impiego del device da parte dei pazienti è corretto e continuativo soltanto in un una minoranza di casi. Dati della letteratura indicano che ben il 51% dei pazienti afferma di dimenticarsi di fare l'inalazione e che il 31% decide consapevolmente di non assumere la terapia [19] perché si stanca, perché non crede nella sua utilità o, molto banalmente, perché non ha capito come si usa il device (cosa che avviene in circa il 40% dei casi, a meno che il medico non verifichi l'avvenuto apprendimento durante la visita).

L'algoritmo per la scelta del device prevede che il paziente debba essere cosciente, caratterizzato da una sufficiente CI e coordinazione [20]. Poste queste premesse il medico deve stabilire quale, tra i molti dispositivi in commercio, sia il più adatto a ciascun paziente.

COME SCEGLIERE IL DEVICE "IDEALE"

Il device "ideale", ossia in grado di agevolare l'esecuzione di una corretta terapia inalatoria, deve essere facilmente fruibile, sicuro, efficiente nell'erogare il farmaco [21,22].

In particolare, il device deve essere:

- semplice da usare
- dotato di un meccanismo di feedback che possa guidare il paziente nell'esecuzione di una corretta manovra inalatoria
- dotato di un sistema sonoro e/o un segnale visivo (codice colore) e/o un sapore che indichino, non soltanto l'avvenuta carica della dose di farmaco, ma anche che è stata effettuata un'assunzione efficace
- multidose
- dotato di un conta delle dosi, in modo che il paziente possa programmare la sostituzione dell'inalatore ed essere certo di avere sempre a disposizione l'inalatore abituale pronto all'uso
- dotato di elementi per l'attivazione e il controllo ben visibili e facilmente attivabili
- protetto dall'effetto di umidificazione del farmaco, se il paziente espira erroneamente nell'inalatore
- dotato di resistenza media o medio-bassa,

adatta per essere utilizzato da quasi tutti i pazienti, anche da quelli maggiormente ostruiti

- in grado di generare un'elevata frazione respirabile di farmaco.

E NELLA PRATICA CLINICA?

Quanto riportato sinora rappresenta quanto la letteratura e le evidenze scientifiche di riferimento propongono in tema di device, presentate e condivise in aula. Di seguito invece vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula, con particolare riferimento alle criticità da risolvere sul tema.

Educare il paziente all'uso del device è molto importante; serve un maggior coinvolgimento del personale infermieristico, opportunamente formato, per farsi carico anche della risoluzione dei dubbi del paziente, in occasione sia della prima visita, sia dei controlli successivi e, in particolare, nei casi in cui sia necessario cambiare il device in uso. L'ideale sarebbe coinvolgere maggiormente anche MMG e farmacisti nell'educazione al paziente sull'uso del device e sul monitoraggio dell'assunzione della terapia. Appendere poster semplici e immediati nelle sale d'attesa di studi medici e ambulatori con le principali regole d'impiego, i consigli per facilitare l'inalazione e gli errori da evitare potrebbe aiutare a far interiorizzare meglio i messaggi chiave e a chiarire dubbi residui. Naturalmente, resta il problema del gran numero di device differenti in commercio e delle istruzioni specifiche che devono essere fornite caso per caso.

Con gran parte dei device in commercio è effettivamente difficile per il paziente capire se il farmaco è stato erogato e inalato correttamente perché i segnali di feedback non sono sempre chiari né sufficienti. Nei device di nuova generazione, la presenza di un sistema di verifica multiplo affidabile deve essere un elemento irrinunciabile.

Unanimemente viene riconosciuto dai medici partecipanti che un device semplice nell'utilizzo e a bassa resistenza è percepito dal paziente come un beneficio: questi due elementi, quindi, possono incidere notevolmente sull'aderenza terapeutica.

La maggior voce di spesa nella gestione del paziente con BPCO è rappresentata dai costi dei ricoveri e delle complicanze. La terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione,

somministrati con device scelti in funzione delle caratteristiche del paziente e mantenuta regolarmente a lungo termine, è in grado di offrire un buon controllo della BPCO e di prevenirne le riacutizzazioni, con evidenti vantaggi sul piano clinico e della qualità di vita per il paziente e un risparmio di risorse per il sistema sanitario. Una maggiore promozione della terapia inalatoria con i farmaci broncodilatatori più efficaci e i dispositivi di nuova generazione più semplici ed efficienti, unitamente a un potenziamento della diagnosi precoce con l'esecuzione della spirometria, sarebbe strategica in termini sia di tutela della salute della popolazione sia di sostenibilità.

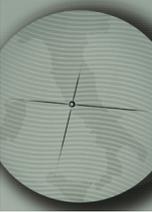
Al momento, esiste una notevole disparità

da Regione a Regione nella disponibilità a concedere i farmaci inalatori e nelle relative politiche di rimborso: una disomogeneità del tutto incomprensibile e non etica, dal momento che i malati di BPCO sono uguali in tutta Italia. Si dovrebbe stabilire un'alleanza tra specialisti, MMG e ASL per assicurare la migliore terapia sulla base di una diagnosi corretta e approfondita, facendo seguire un attento monitoraggio degli esiti degli interventi. In questo modo, sarebbe possibile raccogliere dati per la realizzazione di studi farmacoeconomici indirizzati a verificare sul campo il potenziale risparmio offerto dalla terapia inalatoria ben condotta nel contesto della gestione globale della BPCO.

Bibliografia

- [1] Labrune S, Chinet T, Huchon G. Inhaled therapy in asthma: metered-dose inhaler experience. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1994 Jun;49(3):254-7
- [2] Melani AS. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, 2013; 28(3)
- [3] Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm.* 2004 Sep 28;283(1-2):1-9
- [4] Pavkov RI, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin.* 2010 Nov;26(11):2527-33
- [5] Magnussen HI, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med.* 2009 Dec;103(12):1832-7
- [6] Hill LS1, Slater AL. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. *Respir Med.* 1998 Jan;92(1):105-10
- [7] Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care.* 2005 Oct;50(10):1304-12
- [8] Borgström L, Asking L, Thorsson L. Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int J Clin Pract.* 2005 Dec;59(12):1488-95
- [9] Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009;78(3):322-8
- [10] Anderson P. Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):251-9
- [11] RCP Seebri Breezhaler http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf
- [12] RCP Spiriva Handihaler <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10039>
- [13] RCP Seretide http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Seretide_Diskus_6_13/WC500013534.pdf
- [14] RCP Symbicort <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4820/SPC/Symbicort+Turbuhaler+100+6,+Inhalation+powder>
- [15] RCP Bretaris http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf
- [16] RCP Spiriva Respimat <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/201341>
- [17] Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, Dalvi M, Kramer B. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:353-63
- [18] Moore AC, Stone S. Meeting the needs of patients with COPD: patients' preference for the Diskus inhaler compared with the Handihaler. *Int J Clin Pract.* 2004 May;58(5):444-50
- [19] Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, Sikkema-Ortiz J, Gardner DD, Wilkins RL. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(3):371-84
- [20] Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2013 Oct 20;14:109.
- [21] Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, Barnes PJ. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* 2008 Jan;102(1):10-9
- [22] Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008 Apr;102(4):593-604.





PROGETTO EDITORIALE PROMOSSO DA NOVARTIS

DEPOSITATO PRESSO AIFA IN DATA 11/12/2015
MATERIALE DISTRIBUITO UNITAMENTE A RCP