



Raccomandazioni relative alla terapia inalatoria a seguito della pandemia da COVID-19

Raccomandazione per Patologia Specifica

Indice

1.	SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
2.	TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI.....	2
3.	LE CLASSI DI FARMACI SOMMINISTRATI PER VIA INALATORIA PER ASMA E BPCO	3
4.	I DISPOSITIVI PER LA TERAPIA INALATORIA	3
5.	UTILIZZO APPROPRIATO DELLA TERAPIA INALATORIA.....	4
6.	BIBLIOGRAFIA	6

Stato delle Revisioni

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica conformità alla Norma UNI EN ISO 9001:2015 e di congruenza al SQ Aziendale	Approvazione
00	14/06/2021 Entrata in vigore al _____	Prima Emissione	Direttore UOC Pneumologia F. Di Marco	Dirigente Qualità Aziendale G. Pagani	Presidente Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza e Uso Appropriato dei Farmaci Antimicrobici M. Rizzi Direttore Sanitario F. Pezzoli

*Per il gruppo di lavoro (specificare nominativo e afferenza): D. Valsecchi Direttore ff. UOC Farmacia



1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La pandemia di Covid19, con i rischi di trasmissione dell'infezione mediante *droplets*, suggerisce un approfondimento **sull'appropriatezza della terapia inalatoria in ambito ospedaliero**, al fine di garantire le condizioni di maggior sicurezza possibile per i pazienti e gli operatori sanitari. Pur in assenza di evidenze forti [1] l'obiettivo del presente documento è di limitare all'interno della Azienda, la terapia aerosolica ai soli pazienti nei quali sia di comprovata efficacia e nei quali non sia praticabile una via inalatoria alternativa (i.e. spray predosati pressurizzati con l'ausilio di distanziatori o polveri secche).

La terapia inalatoria riveste un ruolo centrale nelle più comuni patologie respiratorie, in particolare l'asma bronchiale e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), con rare applicazioni in altri casi, come per la somministrazione di antibiotici nei pazienti con infezioni fungine (amfotericina B liposomiale) o fibrosi cistica (tobramicina), trattamenti riservati a casi specifici e previo consulto specialistico. Menzione speciale meritano i **mucolitici**, la cui utilità se assunti per via orale è tuttora discussa, mentre se assunti per via aerosolica potrebbero addirittura essere dannosi [2]. **Il loro utilizzo per via inalatoria è pertanto sconsigliato.**

2. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ASST PG23: Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII;

BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Carrier: Vettore

Droplets: goccioline;

DPI: *dry powder inhalers*

ICS: *inhaled corticosteroids*

Jets: getti;

LABA: *short acting beta agonists*

LAMA: *long acting muscarinic antagonists*

pMDI pressurized metered dose inhalers

SABA: *short acting beta agonists*

SAMA: *short acting muscarinic antagonists*

SMI: soft mist inhaler



3. LE CLASSI DI FARMACI SOMMINISTRATI PER VIA INALATORIA PER ASMA E BPCO

Tre sono le classi farmacologiche più usate in medicina respiratoria:

- *Beta 2 agonisti*: sono farmaci attivi sui recettori beta adrenergici presenti a ogni livello della muscolatura liscia delle vie aeree, in grado di stimolare una potente e rapida risposta broncodilatatrice e per questo indicati in tutte le patologie che vedono nel broncospasmo una delle entità patologiche principali. Si distinguono, in base alla loro durata d'azione, in beta 2 agonisti a breve (4-6 ore, short acting beta agonists, SABA), lunga (12 ore) ed extra-lunga durata (24 ore), questi ultimi noti, nel complesso, come long acting beta agonists, LABA. Del primo gruppo fa parte il salbutamolo, del secondo formoterolo e salmeterolo, del terzo vilanterolo e olodaterolo. Altra caratteristica distintiva delle singole molecole è la tempistica con cui evocano la risposta broncodilatatrice, che può essere più o meno rapida (in ordine salbutamolo, formoterolo, vilanterolo, olodaterolo, salmeterolo) e la loro farmacodinamica (agonista parziale il salmeterolo, completi gli altri) [3].
- *Anticolinergici*: evocano la loro azione legando il recettore dell'acetilcolina presente sulla muscolatura liscia in particolare delle vie aeree di maggior calibro, andando a inibire la contrazione della muscolatura liscia evocata dal sistema parasimpatico tramite l'acetilcolina. Anche i membri di questa classe farmacologica si distinguono per il loro tempo di legame recettoriale in breve durata (4-6 ore, short acting muscarinic antagonists SAMA) ipratropio e ossitropio, e lunga durata (12-24 ore, long acting muscarinic antagonists, LAMA) tiotropio, umeclidinio, aclidinio bromuro, glicopirronio [3].
- *Corticosteroidi inalatori (inhaled corticosteroids, ICS)*: sono molecole che esercitano la loro attività, prevalentemente antinfiammatoria, legando i recettori intranucleari per i glucocorticoidi. Esistono diversi principi attivi, anch'essi distinti in base al tempo di legame recettoriale, che però è meno definito rispetto ai beta 2 agonisti e agli anticolinergici.

4. I DISPOSITIVI PER LA TERAPIA INALATORIA

Altro elemento da tenere sempre in considerazione quando si prescrive un farmaco inalatorio è il dispositivo di somministrazione che si sceglie. I più usati sono:

- *Nebulizzatori*: sfruttano l'atomizzazione con getti d'aria, vibrazioni ad elevata frequenza o collisione di jets liquidi di sospensioni fluide, con l'obiettivo di produrre un aerosol di gocce acquose con un diametro di qualche micrometro, sufficiente a raggiungere le vie aeree. La dimensione delle goccioline liquide non è costante per via di fenomeni di condensazione ed evaporazione, che rendono questa metodica potenzialmente non in grado di erogare una dose costante di farmaco. D'altro canto, trovano applicazione nei pazienti non in grado di utilizzare i dispositivi di terapia inalatoria per problemi di coordinazione e/o stato di coscienza o che necessitano una somministrazione prolungata nel tempo. La scelta di un nebulizzatore deve sempre essere accompagnata dalla scelta di un'interfaccia, sia essa una maschera oronasale o un boccaglio. **Recenti studi non hanno individuato una superiorità di una o un'altra interfaccia (tranne negli infanti) e nessuna superiorità dei nebulizzatori rispetto all'associazione pMDI + distanziatore** [4].
- *pMDI* (pressurized metered dose inhalers, inalatori predosati pressurizzati): furono introdotti negli Anni '60 per la somministrazione di isoprenalina e salbutamolo, successivamente, negli Anni '70, di beclometasone. Sono dispositivi portatili, discreti, ottimi per la loro capacità di erogare una dose costante e ripetibile di farmaco con diametro molecolare adeguato. Permettono inoltre di veicolare una grande quantità di molecole appartenenti a diverse classi, spesso anche combinate fra loro. Aspetto negativo legato all'utilizzo di questi dispositivi è la necessità di una adeguata coordinazione, che però può essere facilmente superata con l'utilizzo di camere distanziatrici, anche molto rudimentali [4, 5].



Ideale sarebbe l'utilizzo di distanziatori con valvola espiratoria, che permettono l'utilizzo del dispositivo pMDI con tecnica a respiro multiplo, necessaria, ad esempio, nei pazienti con ridottissima coordinazione motoria o non collaboranti. Menzione speciale va fatta per il dispositivo Respimat, che usa la tecnologia soft mist inhaler (SMI), ossia un nebulizzatore a collisione di jets, ma dalle dimensioni simili a quelle di un inalatore che per semplicità verrà inserito nel capitolo del pMDI.

- **DPI** (dry powder inhalers, inalatori di polvere secca): il concetto di un inalatore a polvere secca compare per la prima volta nel 1800, ma diventa commercialmente disponibile nella prima metà del 1900, inizialmente per l'assunzione di antibiotici e successivamente per altre molecole broncoattive [6]. Queste polveri erano inizialmente conservate in capsule singole che dovevano essere fisicamente perforate dall'inalatore, ma attualmente possono essere conservate anche in piccoli serbatoi o precaricate in cartucce contenute all'interno del dispositivo. Questi dispositivi hanno quindi forme, dimensioni e procedure di utilizzo molto variabili e la polvere in sé è sempre composta da un carrier (di solito lattosio) alla quale viene chimicamente legata la molecola attiva, che deve essere successivamente disgregata per mezzo di una inspirazione massimale. Vantaggio dei dispositivi DPI è che, se utilizzati correttamente, sono indipendenti dalla coordinazione, eccezion fatta per la necessità di ispirare con forza. Questo è, ovviamente, anche il loro più grande limite, che non li rende utilizzabili in paziente non collaboranti o non coscienti, o che si trovano in situazioni tale da non riuscire a generare una inspirazione adeguatamente forte (es. pazienti neuromuscolari).

5. UTILIZZO APPROPRIATO DELLA TERAPIA INALATORIA

I farmaci inalatori sono il caposaldo del trattamento delle patologie ostruttive bronchiali, quindi asma e BPCO. Il loro utilizzo in altre condizioni è marginale.

Il trattamento dell'**asma bronchiale** prevede nei casi più lievi di un SABA al bisogno (es. salbutamolo, 2 inalazioni) e l'utilizzo di una combinazione di broncodilatatori beta-2 agonisti e steroidi inalatori nei pazienti con sintomi più frequenti o malattia mal controllata. Il trattamento della **BPCO** prevede l'utilizzo di broncodilatatori a lunga durata d'azione e, in particolari casi, di **steroidi inalatori**, che **sono da riservare a pazienti con malattia particolarmente avanzata o con storia di frequenti riacutizzazioni**.

Per i pazienti sia con asma che con BPCO che accedono all'ospedale in **condizioni di stabilità respiratoria** (ricoveri per altri motivi) si consiglia di **non apportare modifiche alla terapia in atto, che andrà sostituita utilizzando le stese classi di farmaci (vedi tabella) solo in caso di irreperibilità del dispositivo domiciliare**. L'utilizzo del distanziatore è consigliato, in particolare se il paziente non è in grado di utilizzare correttamente il dispositivo pMDI.



Tabella. Trattamento inalatorio suggerito in pazienti affetti da asma e BPCO in fase di stabilità clinica mediante farmaci presenti nel prontuario ospedaliero dell'ASST Papa Giovanni XXIII.

Indicazione	Classe farmacologica	Trattamento presente nel prontuario ospedaliero
BPCO in fase di stabilità	LAMA	Tiotropio Respimat 2.5 mcg: 2 inalazioni ogni 24 ore
	ICS/LABA	Beclometasone/formoterolo 100/6 MDI: 2 inalazioni ogni 12 ore Budesonide/formoterolo 160/4,5 mcg TUROBOHALER 2 inalazioni ogni 12 ore Salmeterolo/fluticasone DISKUS 50/500 mcg 1 inalazione ogni 12 ore
Asma in fase di stabilità clinica	SABA	Salbutmolo MDI 2 puff al bisogno
	ICS/LABA	Beclometasone/formoterolo 100/6 MDI: 2 inalazioni ogni 12 ore Budesonide/formoterolo 160/4,5 mcg TUROBOHALER 2 inalazioni ogni 12 ore Salmeterolo/fluticasone DISKUS 50/500 mcg 1 inalazione ogni 12 ore

In caso di **asma o BPCO in fase di riacutizzazione**, in affiancamento al trattamento sistemico si consiglia un trattamento con Salbutamolo MDI preferibilmente con distanziatore (con posologia e tempi di somministrazione su indicazione medica) **limitando ai casi strettamente necessari una terapia mediante nebulizzazione con salbutamolo ed ipratropio** (con posologia e tempi di somministrazione su indicazione medica). Si raccomanda sempre una corretta igiene e risciacquo del cavo orale dopo ogni inalazione al fine di evitare eventuali irritazioni tipiche della mucosa.



6. BIBLIOGRAFIA

1. Overview | COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) | Guidance | NICE. NICE;
2. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir. Care* 2007; 52: 859–865.
3. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators. 2012 [cited 2019 Mar 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.004580>.
4. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma [Internet]. Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley and Sons Ltd; 2013 [cited 2021 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037768/>.
5. Schor D, Rizzo A, Medeiros D, Carolina Dela Bianca A, Rego Silva A, Nunes C, ario Morais-Almeida M, Sarinho E. Home-made spacer as an auxiliary device in administration of beclomethasone via pressurized metered dose inhaler for asthma control. A randomized controlled pragmatic trial. 2017 [cited 2020 Oct 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.017>.
6. De Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M, Buttini F, Grasmeijer F, Frijlink HW. Dry powder inhalation: past, present and future. *Expert Opin. Drug Deliv.* [Internet] 2017 [cited 2021 May 21]; 14: 499–512 Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iedd20>.