

Nebulizzazione e tratto respiratorio integrato: razionale di impiego

Germano Bettoncelli¹, Attilio Varricchio²

¹ Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Progettuale Pneumologica SIMG (Brescia); ² Clinica Otorinolaringoiatrica, Dipartimento di Patologia della Testa e del Collo, Orale e Maxillofacciale, Seconda Università di Napoli

Le patologie dell'apparato respiratorio sono in costante aumento ed il medico di medicina generale (MMG) riveste un ruolo di prima importanza nella loro diagnosi e nella prescrizione di farmaci respiratori. Si tratta di malattie che interessano sia le alte che le basse vie aeree, in particolare le riniti, l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Il MMG è di fatto il primo referente per questi pazienti, la maggior parte dei quali viene curata esclusivamente nel setting delle cure primarie. Come in molti altri ambiti, anche in questo prevale tra i medici la tendenza ad adottare un approccio di tipo empirico, basato sulla conoscenza del paziente, sulla sua storia clinica e sull'obiettività. Su questi presupposti si fondano anche i criteri di scelta delle prescrizioni farmacologiche e di conseguenza la particolare responsabilità del MMG. Basti pensare, solo per fare un esempio che, per quanto riguarda la terapia, più della metà delle prescrizioni di corticosteroidi inalatori (CSI) è da attribuirsi proprio al MMG.

Analizziamo in dettaglio la situazione delle principali patologie.

Negli ultimi dieci anni si è assistito ad un incremento della prevalenza dell'asma del 20-30% (con una prevalenza rispettivamente nella popolazione adulta del 2,5-5% e nella popolazione pediatrica del 10-15%) (dati GINA www.goldcopd.it).

Secondo i dati Health Search al 31-12-2008, su una popolazione totale di circa 730.000 pazienti seguiti da circa 500 medici ricercatori, la prevalenza osservata è stata del 5%. Si tratta di un buon dato, in linea con quanto atteso dalla letteratura, anche se le diagnosi di questi pazienti sono supportate da un esame spirometrico solo nel 25,5% dei casi. Come è noto l'asma bronchiale è una patologia infiammatoria per la quale la terapia steroidea topica costituisce il principale fondamento per il controllo della patologia. A tale proposito va segnalata la recente forte raccomandazione della *Food Drug Administration* (FDA) sui rischi del trattamento dell'asma esclusivamente con broncodilatatori, in assenza di una terapia steroidea di fondo.

Per quanto riguarda la BPCO nel 1994 si stimava negli Stati Uniti una prevalenza nella popolazione tra i 25 e i 75 anni dell'8-10%, con una percentuale nei pazienti fumatori pari al 14,5% (in realtà i casi diagnosticati ed adeguatamente trattati sono meno del 50% di quelli stimati dagli studi epidemiologici).

La BPCO ha oggi, in Europa, una prevalenza che oscilla tra il 4 e il 10% della popolazione adulta, sebbene si stimi che la malattia non sia in realtà diagnosticata in circa il 50% dei casi.

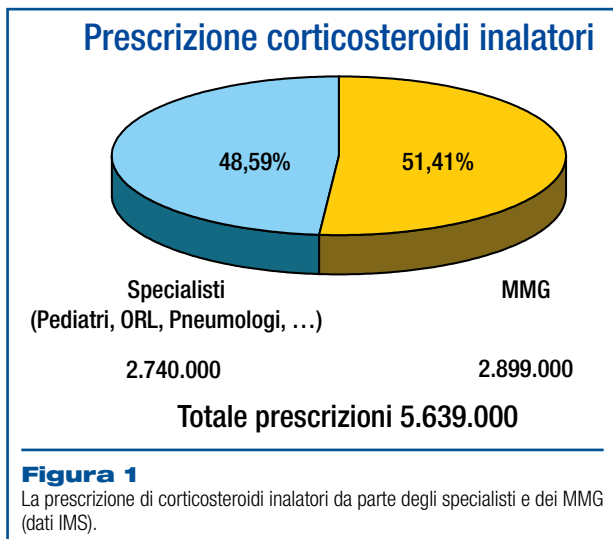
Secondo dati Health Search del 2008, la prevalenza totale in Italia è risultata pari al 3%. Anche in questo caso la valutazione spirometrica dei pazienti è stata eseguita solo nel 37,4% dei casi, con una registrazione del dato VEMS (volume espiratorio forzato nel primo secondo) appena nel 18,4% dei casi. In questo contesto è evidente che molte diagnosi potrebbero essere messe in discussione e in ogni caso non è comunque possibile stadiare la gravità della malattia e di conseguenza orientare in modo razionale la scelta terapeutica.

Nonostante la terapia broncodilatatrice rappresenti il cardine della terapia per la BPCO, recenti ampi studi hanno documentato il ruolo importante della terapia steroidea inalatoria nel trattamento della BPCO nell'influenzare il decorso della malattia.

Nell'ambito delle affezioni delle alte vie aeree si ritiene che circa il 20% della popolazione sia portatrice di rinite allergica di vario grado ed entità e che quindi questa sia l'affezione più comune a carico delle alte vie aeree.

Dai primi anni '80 alla fine degli anni '90 c'è stato un sensibile aumento dell'incidenza, che ha raggiunto in alcune casistiche un valore pari al 24,2%.

Secondo dati Health Search del 2005, la prevalenza complessiva di rinite (comprendendo sotto questa diagnosi rinite allergica, rinosinusite acuta e cronica, polipi rinosinusal) in una popolazione di circa 500.000 soggetti di 320 medici ricercatori è risultata pari al 10,1%. Per contro in un'indagine effettuata sullo stesso database nel 2006 la prevalenza di rinite allergica è risultata solo del 4,5% mostrandosi quindi ampiamente sottostimata. Tale situazione può dipendere da molti fattori, tra i quali la tendenza dei pazienti (ma non di rado anche dei medici) a considerare la rinite allergica più alla stregua di un disturbo che non una malattia, l'assuefazione ai sintomi, il ricorso all'automedicazione con rimedi domestici o mediante l'autoprescrizione di farmaci da banco in farmacia. In realtà si tratta di una patologia con un forte impatto sulla qualità di vita del paziente, non raramente associata a complicanze, talvolta anche gravi.



Per quanto riguarda la sinusite, si stima che negli Stati Uniti 31 milioni di persone ne siano affette (11,5% della popolazione) con l'induzione di circa 16 milioni di visite ambulatoriali all'anno. In Europa la prevalenza stimata si aggira intorno al 5%, mentre secondo dati Health Search (2007), su un totale di circa 600.000 pazienti la prevalenza di rinosinusite nel nostro Paese è risultata pari al 6,1%.

In questo contesto, quali sono i dati epidemiologici relativi alla terapia con farmaci respiratori e soprattutto quelli relativi all'utilizzo di corticosteroidi inalatori?

Secondo il rapporto nazionale dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) 2008, la spesa per i farmaci dell'apparato respiratorio occupa il quinto posto della spesa complessiva per un totale di circa 1.700 milioni di euro.

Sempre nell'anno 2008, circa il 52% delle prescrizioni di corticosteroidi inalatori (Fig. 1) è stata fatta dai MMG: nella maggior parte dei casi (82,2%) è stata prescritta una terapia inalatoria mediante nebulizzazione elettrica, in misura minore mediante aerosol pre-dosato (MDI) e inalatore di polvere secca (DPI).

I principi attivi scelti per la nebulizzazione elettrica (dati IMS), su un totale di 2.384.000 prescrizioni, sono stati rispettivamente beclo-

metasone (1.772.000 casi), flunisolide (518.000) e budesonide (94.000) con una diversità di prescrizione secondo la diagnosi: beclometasone è il farmaco che risulta essere più prescritto per le infezioni croniche delle basse vie respiratorie e per le infezioni acute delle alte vie come tonsillite, faringite, laringite acuta; flunisolide è il più prescritto per infezioni delle alte vie come rinite, sinusite, laringite cronica; invece beclometasone e flunisolide sono egualmente prescritti in caso di infezioni acute delle basse vie respiratorie come bronchite acuta, bronchiolite acuta e in caso di polmonite (Tab. I).

Oggi è noto che una terapia condotta in modo razionale è in grado di influenzare in modo determinante l'evoluzione delle principali patologie respiratorie croniche. Il quadro complessivo che emerge dai dati a nostra disposizione sul consumo dei farmaci respiratori inalatori, se rapportato alla stima del fabbisogno teorico indicato dalle principali linee guida, indica un sostanziale sottoutilizzo di queste importanti risorse. Tale fenomeno dipende spesso da una sottostima della diagnosi, dalla mancata presa in carico del problema in termini di cronicità, dalla non adeguata informazione ed educazione del paziente.

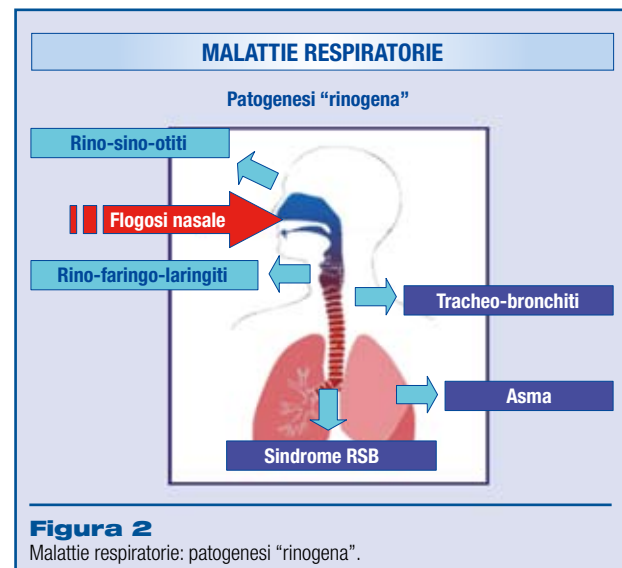


TABELLA I.
Corticosteroidi inalatori per nebulizzazione elettrica: prescrizioni per diagnosi dei MMG (dati IMS, 2008).

Diagnosi	Beclometasone	Flunisolide	Budesonide
Infezioni acute vie aeree superiori (faringite, tonsillite, laringite, ...)	31,3%	23,4%	28,9%
Altre infezioni vie aeree superiori (rinite, sinusite, laringite cronica)	13,2%	22,4%	8,6%
Malattie croniche vie inferiori (asma, bronchite cronica)	31,8%	29,0%	36,5%
Infezioni acute vie aeree inferiori (bronchite acuta, bronchiolite ac.)	9,6%	11,3%	11,3%
Tosse	3,4%	2,6%	7,5%
Influenza/polmonite	2,6%	1,0%	1,0%
Totale prescrizioni x 1000	1772	518	94

L'apparato respiratorio costituisce un unico sistema fisiopatologico: è ben comprensibile, quindi, come una flogosi nasale sottenda spesso malattie delle alte e medio-inferiori vie respiratorie (patogenesi "rinogena") (Fig. 2).

Il distretto rino-sinuso-faringeo (volgarmente denominato naso) è di estremo interesse: esistono tre turbinati (inferiore, medio, superiore) e tra questi sono descritti degli spazi che potremmo denominare centraline fisiopatologiche vale a dire il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfeno-etmoidale (RSE) e il rino-faringe (RF).

La prima centralina, il COM, rappresenta uno spazio importante perché al suo interno avviene il drenaggio dei seni anteriori, costituiti dal seno frontale, dal seno etmoidale anteriore e dal seno mascellare; posteriormente è localizzato il RSE, spazio in cui drena il sistema dei seni posteriori, costituiti dalla parte posteriore dell'etmoide e dal seno sfenoidale.

Se tracciamo una linea immaginaria nella fossa nasale, visualizzeremo un sistema rino-sinusale anteriore che drena nel COM e un sistema rino-sinusale posteriore che drena nel RSE.

Queste due centraline drenano la clearance mucociliare nella terza centralina, il rino-faringe, vera e propria sede naturale di tutte le principali forme batteriche (banca microbiologica) (Fig. 3). Questa banca microbiologica è implicata nelle riniti, nelle rinosiniti e nelle otiti medie (unità rino-tubo-timpanica) ed è la sede naturale del famoso post-nasal-drip (Fig. 4) ed è nel bambino sede della tonsilla adenoidea (tonsilla faringea).

È molto importante sottolineare che la salute delle vie aeree superiori, ma potremmo dire di tutto l'albero respiratorio, dipende dalla corretta clearance di queste tre centraline (Fig. 5): esse producono, infatti, ossido nitrico (NO) che da una parte migliora la clearance mucociliare, da un'altra ha un effetto broncodilatatore e soprattutto ha un effetto antisettico su tutto l'albero respiratorio. Laddove si crei un blocco delle tre centraline si verifica un fenomeno infiammatorio congestizio, che determina un'alterazione della clearance mucociliare e quindi infezione. L'alterazione della clearance mucociliare permette la colonizzazione da parte di batteri della cosiddetta banca microbiologica non solo della fossa nasale (rinite) ma anche delle cavità paranasali (rinosinusite) e, attraverso la tuba, dell'orecchio medio

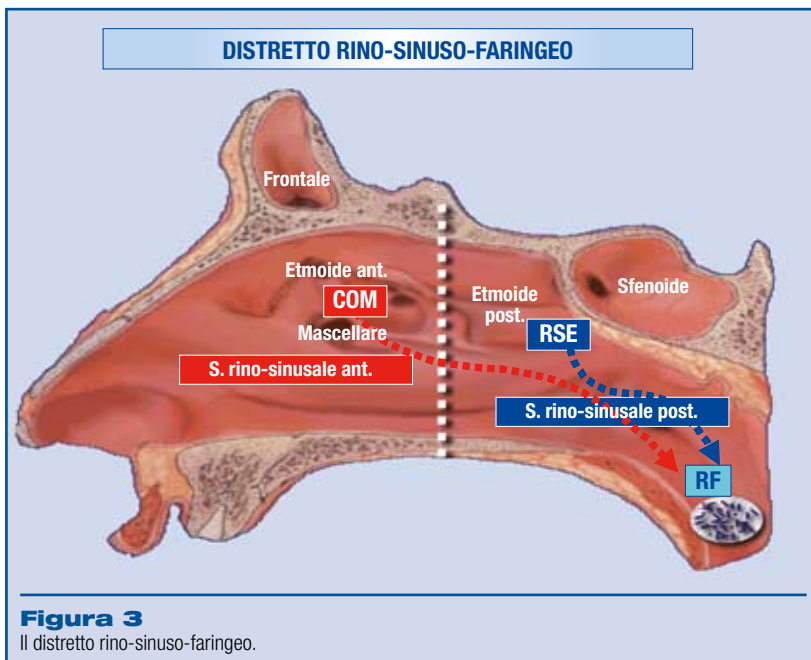


Figura 3
Il distretto rino-sinuso-faringeo.

(otiti medie o rinotiti) e quindi della laringe e della trachea (rino-laringo-tracheiti).

L'infiammazione può quindi diventare infezione e l'infezione acuta può diventare un'infezione ricorrente o cronica.

Dal punto di vista fisiopatologico, quindi, per molteplici cause (infezioni virali, malattie allergiche) si determina una flogosi congestizia delle tre centraline (COM, RSE, RF) ("il naso si chiude") che provoca una riduzione della clearance mucociliare che favo-

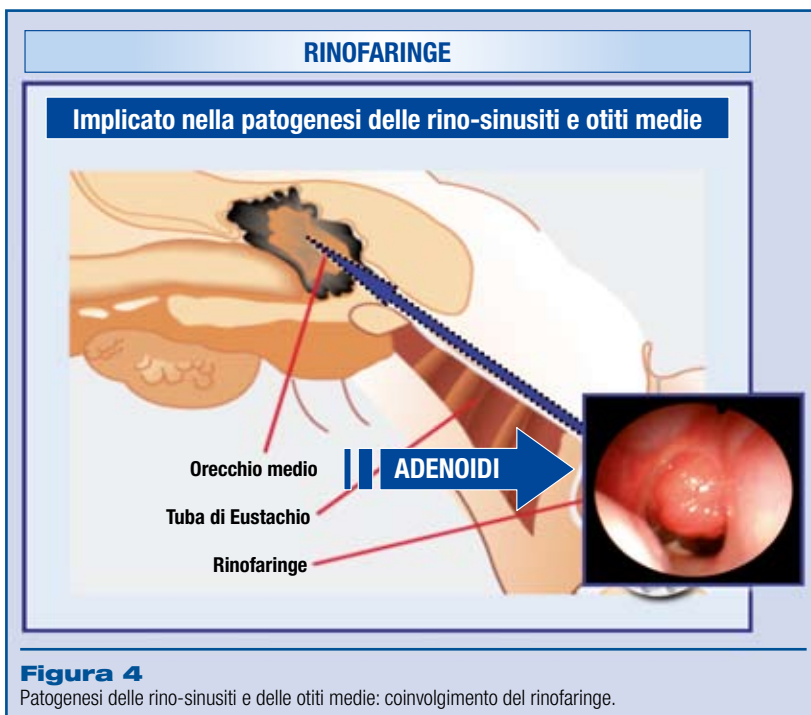


Figura 4
Patogenesi delle rino-sinusiti e delle otiti medie: coinvolgimento del rinofaringe.

risce la colonizzazione batterica e i biofilm, dal rinofaringe, poi, i biofilm colonizzano gli spazi paranasali e quindi si verifica una sintomatologia clinica. Instaurando una terapia antibiotica orale a breve termine si determina un temporaneo miglioramento dei sintomi ma non si eradicano i batteri inclusi nei biofilm e quindi non si ha risoluzione, bensì si determina un circolo vizioso tra infiammazione e infezione (Fig. 6). Fino a quando non siano rimossi i biofilm batterici dal rinofaringe di questi pazienti, l'infezione è destinata a recidivare. Il primo obiettivo terapeutico è quindi quello di eliminare flogosi e congestione nelle tre centraline, il secondo obiettivo è quello di eliminare, laddove presente, il biofilm batterico dal rinofaringe.

La terapia inalatoria è di grande utilità e offre tutti i vantaggi del trattamento topico (Tab. II), anche se purtroppo spesso è eseguita con un "diffuso empirismo" (spesso proprio dal

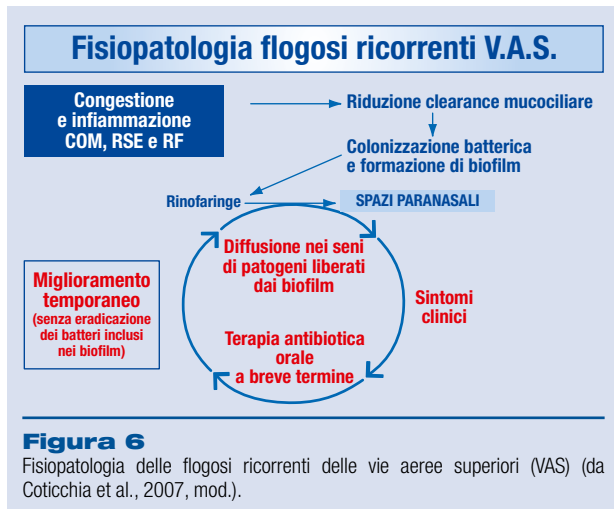
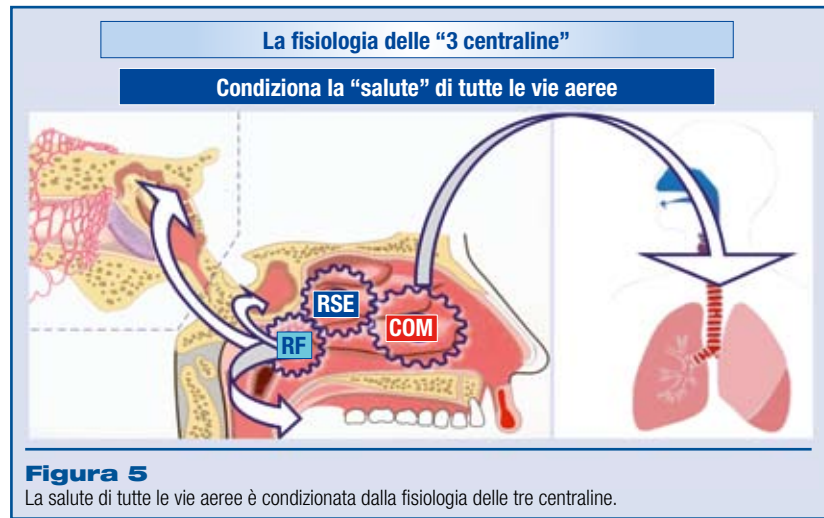


TABELLA II.
Vantaggi della terapia inalatoria.

Terapia inalatoria
□
Vantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • Elevate concentrazioni di farmaco con piccole dosi • Ridotte concentrazioni sistemiche • Rapidità di azione • Ridotti effetti collaterali • Dose non dipendente da: <ul style="list-style-type: none"> – assorbimento gastroenterico – funzionalità epatica – funzionalità renale

paziente che si automedica): è necessario che sia eseguita rispettando le indicazioni terapeutiche, scegliendo i device e i farmaci opportuni.

La terapia inalatoria trova indicazione in tutte le flogosi (acute, croniche, riacutizzate e ricorrenti) e non esclude la terapia sistemica (spesso, invece, il paziente in modo non corretto, in quanto le due si integrano perfettamente sinergizzandosi tra loro, abbandona la terapia inalatoria quando intraprende quella sistemica).

Un aspetto molto importante della terapia inalatoria è la scelta del device: le particelle che vengono nebulizzate sono di grandezza diversa e il loro diametro condiziona la loro deposizione nell'apparato respiratorio. Nelle alte vie si depositano particelle con diametro superiore ai 10 µ, mentre nelle basse vie respiratorie particelle con un diametro compreso tra 10 e 2 µ.

In un nostro lavoro del 2004, abbiamo dimostrato attraverso scintigrafia che per le prime due centraline (COM e RSE) lo spray predosato è un buon presidio (quindi per il trattamento di riniti e rino-sinusiti), mentre per medicare la terza centralina, il rinofaringe, vale a dire la sede dei biofilm, è necessario utilizzare la doccia nasale, che riesce a medicare tutte e tre le centraline.

Il device endonasale deve essere escluso (la goccia nasale va nello stomaco e le cannule nasali medicano laringe e trachea) e il device orale ovverosia la mascherina, primo presidio aerosolico utilizzato dal pediatra, non è di alcuna utilità in questo caso.

Per quanto riguarda i farmaci per la flogosi e la congestione, la soluzione isotonica è utile a riattivare la clearance mucociliare mentre la soluzione ipertonica riattiva la clearance e decongestiona grazie alla maggior concentrazione di NaCl: nell'ipertrofia adenoidica l'ipertonica ha un maggior effetto decongestionante dell'isotonica.

I corticosteroidi nasali hanno caratteristiche sicure. Sono eccellenti nella congestione nasale nella rinite allergica: come spray predosato il mometasone è il gold standard secondo l'*Evidence Based Medicine* (EBM). Di fronte però alla congestione dovuta a rinite vasomotoria o a rinofaringite, è necessario utiliz-

zare un corticosteroide per via inalatoria con doccia nasale. Tra i corticosteroidi per via inalatoria con doccia nasale, l'unico sintetizzato per le vie aeree superiori è il flunisolide: è preparato in soluzione ed è biocompatibile con altre molecole, ha una capacità di vasocostrizione elevata ma soprattutto ha un'elevata idrofilia che consente un'alta penetrazione nel muco e quindi il raggiungimento del bersaglio terapeutico.

Flunisolide, inoltre, impiegato in soluzione può essere macronizzato quando si usa la doccia nasale per le vie aeree superiori e micronizzato per le vie aeree medie e inferiori (Tab. III).

L'elevata idrosolubilità consente a flunisolide di essere il corticosteroide per eccellenza di questo "tunnel nasale" talvolta saturo di secrezioni mucose e muco purulente (Tab. IV)

Uno studio effettuato dal nostro gruppo nel 2007 su flunisolide ha

dimostrato che questa molecola ha risultati eclatanti sull'ipertrofia adenoidica e quindi permette una riduzione di inutili adenoidectomie (Tab. V).

TABELLA III.
Molecole a confronto per l'idrosolubilità: flunisolide in soluzione ha di gran lunga la maggiore idrosolubilità.

Molecole	Idrosolubilità (µg/ml)
Flunisolide	100
Beclometasone dipropionato	0,1/10
Budesonide	14
Fluticasone propionato	0,04

TABELLA IV.
Flunisolide per "aerosol" in soluzione.

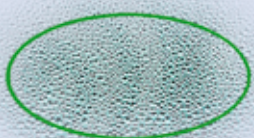

Corticosteroidi nasali/doccia nasale	
Confronto tra soluzione e sospensione	
<p>Vantaggi della soluzione</p> <ul style="list-style-type: none"> Le particelle mantengono nel tempo il diametro aerodinamico medio di massa (DAMM) ottimale Concentrazione costante = dosaggio costante Non deve essere agitata Più fine micronizzazione, migliore veicolazione nelle basse vie 	<p>Utile sia per la MACRONIZZAZIONE (VAS) che per la MICRONIZZAZIONE (VAM E VAI)</p>
	

TABELLA V.
Risultati dell'impiego di flunisolide in pazienti pediatriche con ipertrofia adenoidica (da Ciprandi et al., 2007).

Flunisolide in bambini con ipertrofia adenoidica		
Risultati		
Numero e percentuale di bambini con ipertrofia adenoidica prima e dopo trattamento con flunisolide o soluzione salina		
Flunisolide	Al basale	Dopo il trattamento
4°	58 (41,7%)	12 (8,6%)
3°	81 (58,3%)	64 (46%)
2°		48 (34,5%)
1°		15 (10,8%)
Soluzione salina	Al basale	Dopo il trattamento
4°	6 (15,4%)	5 (12,8%)
3°	33 (84,6%)	24 (61,5%)
2°		10 (25,6%)
1°		

46 bambini su 58 possono evitare l'intervento



In conclusione, se noi utilizziamo un giusto device (la doccia nasale), un giusto corticosteroide (flunisolide) in associazione, se necessario, con un mucolitico ed una corretta antibioticoterapia sistemica, abbiamo una valida opzione terapeutica per le flogosi-infezioni rino-sinuso-faringee.

Bibliografia di riferimento

- Albera R, Rossi G. *Otorinolaringoiatria*. 2ª ed. Minerva Medica Edizioni 2008, pp. 142-3.
- Bettoncelli G. *Dalla rinite all'asma: basi per un approccio razionale*. Rivista SIMG 2008;(1):23-5.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland*. Allergy 2002;57:841-55.
- Bousquet J, Van Cauwenberg P, Bachert C, et al. *Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*. Allergy 2003;58:192-7.
- Chowdhury BA, Dal Pan G. *The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma*. N Eng J Med 2010;363:1169-71.
- Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:121-31.
- Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence*. Eur J Inflamm 2007;5:1721-7.
- Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. *Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs. obstructive sleep apnea*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:110-4.
- Di Bernardino A, Varricchio A, Teti L. *Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs*. Respiratory Drug Delivery 2004;IX:315-8.
- Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2009*. Roma, dicembre 2009 www.agenziafarmaco.it
- Mannino DM. *Studio Nhanes*. Arch Intern Med 2000;160:1683-9.
- Tripodi D, Latrofa M, D'Ercole S. *Microbiological aspects and inflammatory response of pulp tissue in traumatic dental lesions*. Eur J Inflamm 2007;5:1721-7.
- Mantovani LG, Bettoncelli G, Cricelli C, et al. *Allergic rhinitis in the Italian population evaluated through the national database of general practitioners*. Allergy 2007;62:569-71
- Varricchio A, Ciprandi G, Di Gioacchino M, et al. *Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis*. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:625-9.