

Tiotropio: un anticolinergico per la terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva e tecniche di inalazione

Tra le prime dieci cause di mortalità a livello mondiale compaiono quattro condizioni riconducibili a malattie respiratorie, le stesse che ritroviamo anche ai primi posti tra le principali cause di disabilità. Il fumo e le infezioni respiratorie, che sono i principali responsabili di queste malattie, sono in realtà anche fattori del tutto prevenibili. Si stima che nelle prossime due decadi la percentuale di morti per patologie respiratorie in Europa sia probabilmente destinata a rimanere stabile, sebbene il decremento dei decessi per infezioni sarà purtroppo bilanciato dall'aumento della mortalità per cancro e per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). A livello mondiale le ricadute sulla salute indotte dalla BPCO sono tali da stimolare la ricerca di sempre nuovi e più efficaci approcci terapeutici in grado di migliorare la prognosi di questi pazienti (Fig. 1).

La BPCO è una patologia caratterizzata dalla cronica ostruzione al flusso aereo a livello bronchiale. Come è noto, nei bronchi umani sono presenti tre tipi di recettori muscarinici, M1, M2 e M3, in grado di esercitare effetti sulla broncostrizione e sulla secrezione mucosa. Per questo motivo i farmaci anticolinergici in grado di agire su tali recettori sono a tutti gli effetti razionali nella gestione terapeutica della BPCO. Ricordiamo brevemente le molecole rese disponibili negli ultimi anni. L'acilidinio è un antagonista competitivo e selettivo dei recettori muscarinici, disponibile sotto forma di polvere per inalazioni da 322 mcg.

Il glicopirronio, disponibile in capsule per uso inalatorio al dosaggio di 44 mcg.

L'umeclidinio antagonista il recettore muscarinico, disponibile come polvere inalatoria alla dose di 22 mcg.

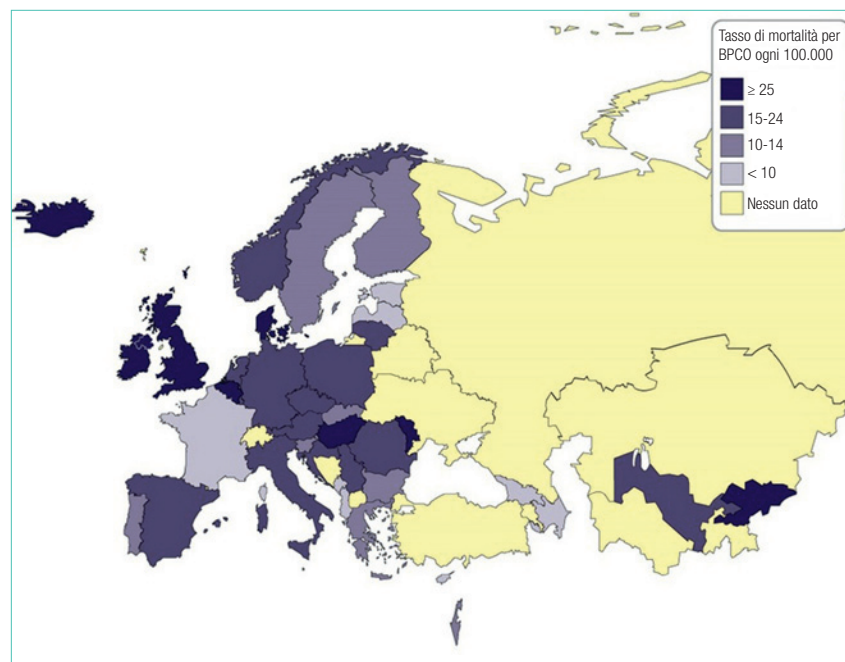
Tiotropio è un anticolinergico a lunga durata d'azione prescrivibile per il trattamento della BPCO e disponibile dal 2004 sia in polvere inalatoria somministrabile mediante dispositivo HandiHaler® che, dal 2011,

in soluzione inalatoria erogata mediante dispositivo Respimat®.

Il sistema inalatorio Respimat®, senza utilizzare gas propellente e quindi a basso impatto ambientale, è in grado di erogare una nube di aerosol particolarmente adatta a essere inalata, infatti il farmaco non è in polvere, bensì in soluzione acquosa. Le particelle del farmaco contenute nell'aerosol hanno dimensioni tali (1-5 μ) da essere par-

FIGURA 1.

Tasso di mortalità per BPCO (da World Health Organization, World and Europe Mortality Databases, novembre 2011 update).



ticularmente adatte a penetrare in profondità nell'albero bronchiale, depositandosi in elevata concentrazione proprio nelle aree farmacologicamente sensibili, a prescindere dalla capacità di sforzo inspiratorio del paziente. La nube erogata dal dispositivo, inoltre, si dispiega con una durata particolarmente prolungata, in particolare se confrontata con i comuni erogatori pressurizzati utilizzati senza distanziatore. Grazie a ciò si ottiene una minor deposizione del farmaco in orofaringe e soprattutto il paziente può contare su una maggior facilità di coordinamento degli atti necessari all'inalazione.

Meccanismo d'azione

Tiotropio bromuro è un potente agente anticolinergico a lunga durata d'azione, antagonista specifico del recettore muscarinico. Nei bronchi umani esso si lega con elevata affinità ai recettori muscarinici M1, M2 e M3. L'inibizione competitiva e reversibile del recettore M3 induce il rilascio della muscolatura liscia bronchiale e quindi la broncodilatazione. La lunga durata d'azione di tiotropio bromuro è spiegata dalla sua lenta dissociazione dal recettore M3, sebbene altri fattori siano probabilmente coinvolti in questo specifico comportamento. L'azione broncodilatatrice del farmaco è indotta pressoché totalmente dall'effetto topico sulle vie aeree, piuttosto che attraverso l'assorbimento sistemico, di conseguenza è assai ridotta l'insorgenza di effetti avversi sistemici. Tiotropio è in grado anche di ridurre il volume delle secrezioni bronchiali, senza per questo modificare le proprietà viscoelastiche del muco. Vi sono dati di laboratorio che depongono in favore di proprietà antiinfiammatorie degli anticolinergici; queste, se confermate in vivo, potrebbero modificare l'evoluzione potenziale della BPCO (e dell'asma bronchiale) verso la fibrosi e il conseguente rimodellamento bronchiale, principale causa della perdita progressiva di funzionalità polmonare.

Effetti sulla funzionalità polmonare

Nei pazienti con BPCO dopo la prima somministrazione tiotropio induce un rapido miglioramento della funzionalità polmonare,

con un significativo aumento del FEV1 ($p < 0,0001$ vs placebo) entro 30 minuti dalla somministrazione e una significativa risposta terapeutica (intesa come incremento dal basale del 15% del FEV1 dopo due ore dalla prima dose). Nei pazienti BPCO con ridotti FEV1 e capacità vitale forzata (CVF) la somministrazione monogiornaliera di tiotropio Respimat® 5 µg ha indotto una broncodilatazione che si è andata poi stabilizzando entro la prima settimana di trattamento. La risposta terapeutica non è risultata correlata alla concentrazione ematica del farmaco.

Longer-Term Trials

Negli studi confronto con placebo gli endpoints primari hanno valutato il miglioramento del FEV1, il tempo di comparsa della prima esacerbazione, il numero di esacerbazioni per paziente in un anno, l'andamento della qualità di vita mediante punteggio del *St. George Respiratory Questionnaire*, le modifiche nei test della dispnea (*Mahler Transition Dyspnoea Index*, TDI). Tiotropio Respimat® ha indotto un miglioramento in tutti gli indicatori considerati^{1,2}.

Non vi è stata evidenza di tachifilassi in quanto il miglioramento del FEV1 al 1° giorno di trattamento è stato lo stesso osservato alla 48ª settimana. Anche la CVF ha presentato un evidente miglioramento. Si è ridotto il numero di riacutizzazioni e ritardato il tempo della loro comparsa, così come il numero di quelle che hanno richiesto l'ospedalizzazione. È nota la possibilità che, nel lungo termine, la frequenza delle riacutizzazioni contribuisca in modo sostanziale al declino della funzionalità polmonare in particolare nei pazienti con BPCO moderata-grave. L'osservazione che tiotropio abbia ridotto la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con GOLD II e che in questi pazienti si sia registrata un'esigua ma significativa riduzione della velocità del declino del FEV1, parrebbe confermare che la frequenza delle riacutizzazioni contribuisca nel lungo periodo al declino della funzione polmonare dei pazienti con BPCO da moderata a grave e che tiotropio possa quindi avere un ruolo di salvaguardia prevenendo l'insorgenza delle riacutizzazioni.

Lo studio TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respimat*)³ ha arruolato

17.135 pazienti randomizzati in doppio cieco, per confrontare efficacia e sicurezza di tiotropio Respimat® alla dose giornaliera di 2,5 e 5 µg nei confronti di tiotropio HandiHaler® 18 µg al dì. Lo studio ha avuto una durata di 2,3 anni. Il protocollo prevedeva che qualsiasi altro farmaco, se necessario, potesse essere assunto, a eccezione di altri anticolinergici. Non si sono registrate differenze per quanto riguarda il rischio d'insorgenza di prima esacerbazione, né per quanto riguarda l'incidenza complessiva di esacerbazioni moderate o severe. La funzionalità polmonare, esaminata mediante spirometria, non ha mostrato differenze significative tra i pazienti che assumevano differenti trattamenti di tiotropio, in particolare nello studio TIOSPIR tiotropio Respimat® non è stato inferiore a tiotropio HandiHaler® in termini di mortalità per tutte le cause e il rischio di eventi cardiovascolari maggiori non è stato diverso tra i due gruppi in trattamento.

Lo studio UPLIFT (*Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*)⁴, ha arruolato 5993 pazienti randomizzati a ricevere 18 µg di tiotropio (HandiHaler® in polvere) o placebo una volta al giorno per 4 anni. Ai pazienti in caso di necessità era consentita l'assunzione di un'ulteriore terapia respiratoria prescritta dal medico curante, a esclusione di altri anticolinergici. Scopo dello studio era verificare l'ipotesi che un trattamento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, come il tiotropio, potesse rallentare il declino della funzione respiratoria, in particolare il FEV1. Il trattamento con tiotropio in effetti ha prodotto un miglioramento della funzione polmonare e della qualità della vita, con una riduzione delle riacutizzazioni durante i 4 anni di studio, ma non ha ridotto in maniera significativa il declino del FEV1. Comunque, tiotropio ha ridotto la morbilità respiratoria, compreso il rischio di insufficienza respiratoria e cardiaca.

Il POET (*Prevention Of Exacerbations with Tiotropium*)⁵, studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli della durata di un anno, ha confrontato l'efficacia del trattamento giornaliero con 18 µg di tiotropio, rispetto a 50 µg di salmeterolo assunto due volte al giorno, rispetto all'incidenza di esacerbazioni moderate o severe di BPCO e alla storia di esacerbazioni registrate nell'anno

precedente. Nei pazienti con BPCO da moderata a severa tiotropio è risultato più efficace nella prevenzione delle esacerbazioni.

Tollerabilità e sicurezza

Nei pazienti con BPCO tiotropio, in particolare tiotropio Respimat® è stato ben tollerato, con un profilo di tollerabilità sostanzialmente simile a quello di tiotropio HandiHaler®. Come del resto previsto gli effetti anticolinergici sono quelli più comunemente riportati dai pazienti che ricevono questo tipo di farmaci. Tra questi secchezza delle fauci (3,41%/anno), esacerbazioni di BPCO, rinfaringiti, dispnea. Il numero di esacerbazioni di BPCO e di bronchiti nei pazienti che assumevano tiotropio Respimat® 5 µg è stato inferiore a quello del gruppo placebo. Il rischio di eventi avversi seri o fatali non è aumentato nei pazienti in terapia con tiotropio Respimat® 5 µg e insufficienza renale lieve o moderata.

Mortalità cardiovascolare e eventi avversi

La possibilità di eventi cardiovascolari connessi all'assunzione di tiotropio è stata analizzata anche recentemente. Tuttavia il riesame dei dati disponibili derivati da studi randomizzati e controllati condotti in doppio cieco, indica che l'utilizzo di tiotropio HandiHaler® o Respimat® pare non aumentare il rischio di eventi avversi fatali o eventi cardiovascolari maggiori non fatali, rispetto al placebo⁶. Nell'ampio studio TIOSPIR³, condotto su più di 17.000 pazienti, per valutare la differenza tra tiotropio HandiHaler® e tiotropio Respimat® riguardo all'impatto sulla mortalità, tiotropio Respimat® 5 µg non è stato inferiore a tiotropio HandiHaler 18 µg in termini di sicurezza per quanto riguardava l'inciden-

za di mortalità per tutte le cause. Inoltre la percentuale di pazienti con mortalità cardiovascolare ed eventi cardiovascolari maggiori, non ha mostrato differenze tra i due gruppi con diverso trattamento.

Conclusioni

Il tiotropio, in particolare nella formulazione Respimat®, rappresenta una fondamentale opzione nel trattamento dei pazienti con BPCO, a partire dai primi stadi di malattia. Un appropriato trattamento farmacologico somministrato in maniera regolare e a lungo termine è efficace anche nei pazienti classificabili come GOLD II, quindi anche in quei pazienti con forme di BPCO più lievi. Il farmaco è in grado di migliorare la funzionalità respiratoria, contenere le esacerbazioni, ridurre la mortalità, migliorare i sintomi e la qualità di vita. La tollerabilità è generalmente buona in questi pazienti e gli eventi avversi riportati sono quelli comunemente correlati all'uso di farmaci anticolinergici. Il profilo di sicurezza complessivo e cardiovascolare di tiotropio Respimat® alla dose di 5 µg al dì è simile a quello di tiotropio HandiHaler® 18 µg al dì. Nella scelta del trattamento per il paziente BPCO un importante aspetto da tenere presente è che la risposta al trattamento dipende anche fattori quali la corretta tecnica di inalazione e l'aderenza del paziente. Ciò diventa particolarmente importante nel trattamento dei pazienti anziani. Tiotropio Respimat®, sotto questo punto di vista, offre certamente indubbi vantaggi derivanti soprattutto dalla facilità di coordinamento nell'assunzione del farmaco consentita dal particolare dispositivo.

Recentemente, accanto a tiotropio, che ormai ha raggiunto dimensioni di utilizzo a tutti i livelli di gravità della BPCO pari a

oltre 40 milioni di anni-paziente in contesti real life, è stata sviluppata l'associazione di questo anticolinergico con il β2-agonista olodaterolo in formulazione Respimat®. Olodaterolo è dotato di un rapido inizio d'azione e di un effetto broncodilatatore di lunga durata. L'associazione dei due farmaci, dotati di meccanismo d'azione differente, potenzia l'azione broncodilatatrice complessiva, con un miglioramento significativo della funzione polmonare e raddoppia l'incremento della funzione polmonare in pazienti che, al basale, non avevano mai assunto terapie broncodilatatrici di mantenimento (148 ml contro 72 ml). Il farmaco ha dimostrato una riduzione della dispnea e minor ricorso a farmaci di emergenza sia nelle ore diurne che notturne rispetto a tiotropio in monoterapia.

Bibliografia

- 1 Bateman E, Singh D, Smith D, et al. *Efficacy and safety of tiotropium Respimat® SMI in COPD in two 1-year randomized studies*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:197-208.
- 2 Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. *A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients*. RespirMed 2010;104:1460-72.
- 3 Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. *Tiotropium Respimat® inhaler and the risk of death in COPD*. N Engl J Med 2013;369:1491-501.
- 4 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
- 5 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al.; POET-COPD Investigators. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD*. N Engl J Med 2011;364:1093-103.
- 6 Halpin D, Dahl R, Hallmann C, et al. *Tiotropium Handihaler® and Respimat® in COPD: a safety analysis on pooled data*. American Thoracic Society International Conference 2014.