

BRONCODILATAZIONE: UP-FRONT THERAPY - IL FUTURO È OGGI

Domenico Giella

Dirigente Pneumologo Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni e Ruggi d'Aragona".

Presidio Ospedaliero "Giovanni da Procida" - Salerno

ABSTRACT

La terapia di prima linea nella BPCO stabile non può prescindere dall'utilizzo dei broncodilatatori in accordo coi dati di una vasta letteratura che sanciscono, senza ombra di dubbio, la indiscussa efficacia terapeutica sui sintomi, sulla funzione e sulle riacutizzazioni. Il dato maggiormente evidente è costituito dalla precocità di intervento terapeutico, specie per i soggetti più giovani col fine di evitare una precoce invalidità legata all'inevitabile declino funzionale cui è destinato il paziente BPCO. Alla base del successo terapeutico c'è la straordinaria sinergia di azione dei LAMA/LABA su entrambi i sistemi di regolazione del tono broncomotore.

L'appiattimento terapeutico/prescrittivo per la patologia ostruttiva bronchiale sugli stessi farmaci che tanti benefici avevano conseguito sull'asma bronchiale anche per la BPCO, pur in assenza di un bagaglio scientifico letterario a monte che ne giustificasse l'uso, ha informato il nostro comportamento dandoci l'illusione di aver saputo imbrigliare quei meccanismi devastanti che, inesorabilmente, conducono al declino funzionale ed all'insufficienza respiratoria franca, anticamera dell'exitus. Illusione, solo illusione, tant'è che le cifre di morbilità e mortalità per BPCO non hanno mai conosciuto sensibili variazioni in senso riduttivo se non peggiorativo con la prospettiva, ventilata dall'OMS, di diventare la terza causa di mortalità nel 2030 (1,2).

L'ingresso dei LAMA in terapia, a partire dal 2004, in primis il TIOTROPIO, ha di fatto dato origine ad un cambiamento epocale nelle strategie terapeutiche ponendo fine al "FARMACOCENTRISMO" ed introducendo il concetto di terapia personalizzata del paziente che, ora, veniva per così dire, messo al centro dell'interesse come soggetto cui attribuire il giusto piano terapeutico.

La grande messe di studi che precedettero e condussero all'ingresso in terapia del Tiotropio, vero antesignano dei LAMA, primo fra tutti l'UPLIFT consentirono di stabilire che un trattamento regolare nei pazienti con BPCO in fase stabile poteva migliorare in modo persistente la funzione polmonare rallentando la progressione della malattia nel tempo, in particolare nei pazienti con ostruzione moderata.

L'altro dato innovativo, emerso dall'UPLIFT, fu la riduzione del rischio riacutizzativo statisticamente significativa rispetto ai trattamenti tradizionali (3).

Gli stessi LAMA, in particolare sempre il TIOTROPIO, uscì, per così dire, vincente dal confronto coi LABA in monoterapia (STUDIO POET) sia sotto il profilo della prevenzione delle riacutizzazioni che della riduzione dei ricoveri ospedalieri.

Con tali premesse apparve più che ragionevole l'utilizzo, in prima istanza, di un LAMA come farmaco di prima linea considerati gli effetti sui sintomi, funzione polmonare e, non ultimi, gli aspetti riacutizzativi (4).

Lo studio WISDOM consentì di affrontare il problema delle riacutizzazioni in coloro che facessero uso di ICS confrontandoli con gruppi paralleli che, gradualmente, operassero la sospensione dello steroide inalatorio.

Si trattò di una coorte di pazienti con FEV₁ inferiore al 50% del teorico e con storia di frequenti riacutizzazioni negli anni precedenti. Ebbene lo studio dimostrò la altrettanto efficacia nel prevenire le riacutizzazioni del LAMA/LABA rispetto alla associazione LAMA/LABA/ICS.

La prova definitiva della maggiore efficacia terapeutica dell'associazione LAMA/LABA verso ICS/LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni anche nei frequenti riacutizzatori con FEV₁ inferiore al 60% del teorico ci è poi stata offerta dal FLAME, studio abbastanza recente che ha definitivamente validato la correttezza di un trattamento con doppio broncodilatatore ed ha posto le basi per una revisione delle Linee Guida sul trattamento della BPCO nelle fasi stabili.

Vale la pena approfondire cosa c'è dietro ad un risultato così straordinario ed impensabile fino a qualche anno fa (5).

Gli studi di settore, anche in vivo, hanno definitivamente chiarito i complessi meccanismi di azione dei due farmaci somministrati insieme in combinazione fissa con risultati di gran lunga superiori a quelli ottenibili in somministrazione disgiunta e con l'aumento delle singole dosi.

La doppia sinergia di azione è il segreto della complessità di intervento sui recettori muscarinici ed adrenergici. Il meccanismo incredibile dei farmaci sui recettori è quello appreso descritto: il LAMA si lega al recettore M3 e ne inibisce l'attivazione attraverso la proteina Gq accoppiata al recettore dell'enzima FO-SFOLIPASI C beta. Quest'ultimo, quindi, non agisce sul suo substrato per scinderlo in DIACILGLICEROLO e INOSITOLE TRIFOSFATO il cui ruolo principale è quello di controllare il rilascio degli ioni CALCIO in-



tracellulari e quindi la broncoconstrizione (meccanismo indiretto - il LAMA induce broncodilatazione).

SINERGIA

Inoltre la mancata produzione di DIACILGLICEROLO evita che la PROTEIN-CHINASI C (PKC) catalizzi la fosforilazione della proteina Gs accoppiata al BETA RECEPTORE che in questo modo, invece di essere desensibilizzato, è maggiormente espresso e può legare in maniera ottimale il broncodilatatore BETA 2 agonista che attraverso l'ADENILATOCICLASI e la ciclizzazione dell'AMP, a sua volta attiva la PROTEIN CHINASI A responsabile della broncodilatazione.

DOPPIA SINERGIA

La PROTEIN CHINASI A a sua volta, dialogando con la proteina (RGS2) regolatrice del segnale della proteina G accoppiata al recettore M3, blocca ulteriormente il segnale di attivazione della FOSFOLIPASI C beta dipendente dalla proteina Gq e potenzia l'inibizione del segnale di broncoconstrizione in sinergia con il LAMA legato al recettore (6,7).

Complesso quanto sorprendente il delicato "gioco" di squadra dei LAMA/LABA!

Ed allora, quella che è stata definita a ragione *UP-FRONT THERAPY*, cioè terapia di prima linea, di pronto impiego, con innegabili aspettative cliniche quando è che dobbiamo iniziarla?

La risposta più giusta è SUBITO!

Non appena posta la diagnosi di BPCO, il più precocemente possibile, già nel GOLD 2 e nei pazienti del quadrante B della nuova impostazione di trattamento. Anche nei pazienti con FEV₁ inferiore a 65/60% del teorico e con storia di riacutizzazioni.

Va comunque anche tenuto conto che la principale componente fisiopatologica nella BPCO è la limitazione al flusso espiratorio responsabile dell'intrappolamento di aria nei polmoni (*air trapping*), e che clinicamente nel paziente si esprime con **DISPNEA** e **RIDOTTA TOLLERANZA ALL'ESERCIZIO** principali cause di disabilità percepite e lamentate dai pazienti. Per tale problematica alla luce delle nuove evidenze la migliore soluzione è la terapia in **doppia broncodilatazione LAMA/LABA** in quanto agendo sull'ostruzione bronchiale risulta essere molto efficace nel ridurre la limitazione al flusso aereo. Pertanto la doppia broncodilatazione LAMA/LABA risulta essere il trattamento di prima scelta rispetto agli ICS (corticosteroidi inalatori) i quali agendo soltanto sull'infiammazione non

sono altrettanto efficaci sull'ostruzione bronchiale.

Dati interessanti ci vengono forniti dall'associazione TIOTROPIO + OLODATEROLO in quanto risulta essere l'unico LAMA/LABA che si è confrontato sul parametro "RIDUZIONE DELL'IPERINSUFFLAZIONE" riportando i seguenti risultati:

- **Tiotropio + Olodaterolo ha ridotto rapidamente l'iperinsufflazione (vs placebo e vs monoterapie) dopo 2,5 h dalla dose e per tutta la giornata;**
- **Tiotropio + Olodaterolo ha ridotto oltre 500 ml gli indici di iperinsufflazione (FRC=Capacità Funzionale Residua e RV=Volume Residuo) rispetto al basale dopo 2,5 h dalla dose (8).**

Da rimarcare la possibilità concreta oggi di operare uno "step-down" in quei trattamenti iniziati con ICS/LABA ed in quei pazienti con meno di due riacutizzazioni annue, al fine di evitare le possibili complicanze di un uso indiscriminato di steroidi inalatori per l'evenienza di polmoniti ed osteoporosi.

Infine, ci tocca considerare un eventuale ruolo di "ADD ON" della terapia con ICS in una precisa e limitata categoria di soggetti con una condizione clinico-funzionale di ostruzione fissa bronchiale quale esito di un asma inveterato (*overlap syndrom*) e con frequenti fasi riacutizzative.

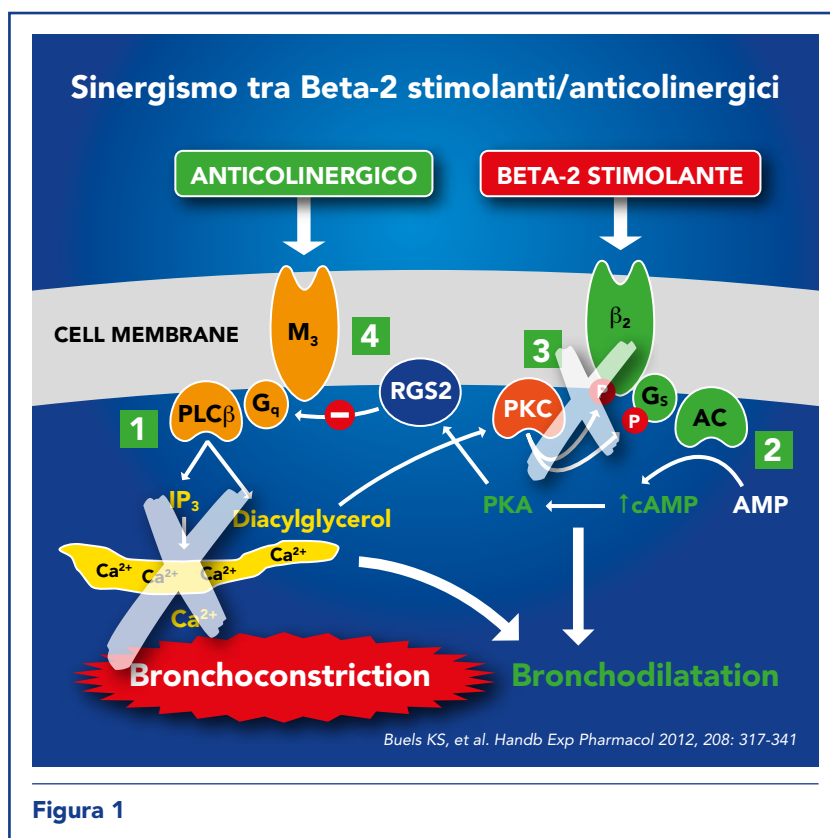


Figura 1



Bibliografía

1. Decramer M. Eur Respir Rev 2006; 15: 99, 51-57.
2. Vestbo J et al. Eur Respir J 2008; 31: 869-873.
3. Tashkin DP et al. N Engl J Med october 9, 2008; 359: 543-1554.
4. Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011; 364: 1093-1103.
5. Calverley | OA1973.
6. López-Campos JL. Arch Bronconeumol 2013.
7. Kume H et al. Pharmacol Ther 2015; 156: 75-89.
8. Beeh KM et al. The 24h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-9.

