

# L'IMPORTANZA DELLA DOPPIA BRONCODILATAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE BPCO

Antonio Di Sorbo

Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Riabilitazione Respiratoria - Villa Margherita, Benevento

Dall'avvio del programma GOLD, *Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease*, nato circa 20 anni orsono, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni per la cura della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sulla base di dati scientifici più avanzati a disposizione, abbiamo assistito ad una profonda revisione degli aspetti etiopatogenetici e fisiopatologici della BPCO che hanno determinato, soprattutto nelle ultime due revisioni, un importante cambio di rotta nella gestione terapeutica della patologia. Il primo report, pubblicato nel 2001, definiva la BPCO come patologia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata dalla presenza di ostruzione prevalentemente non reversibile e la classificazione di gravità era esclusivamente imperniata sulla determinazione funzionale spirometrica (FEV<sub>1</sub>). Nel corso degli anni, l'attenzione si è concentrata maggiormente sul ruolo della limitazione al flusso espiratorio e dell'iperinflazione polmonare e sempre meno sull'infiammazione bronchiale, prevalentemente ricondotta all'esposizione al fumo di sigaretta. Nell'aggiornamento del 2011 viene proposto uno schema di classificazione, non più incentrato sulla sola funzionalità ma che suggerisce la contemporanea e contestuale valutazione della gravità dei sintomi e del rischio di esacerbazioni della malattia. Questa nuova classificazione in categorie (A,B,C,D), unitamente alla produzione di nuovi farmaci attivi sui recettori beta adrenergici e muscarinici, "long ed ultra-long acting", ha sostanzialmente modificato l'approccio terapeutico, imperniato sull'utilizzo dei broncodilatatori, da soli o in associazione, già dagli stadi iniziali di malattia, relegando l'utilizzo del corticosteroide inalatorio solo nei pazienti più gravi, caratterizzati, soprattutto, da un importante numero di riacutizzazioni durante l'anno (fig. 1). La pubblicazione di recenti studi, dimostrando che l'associazione LABA/LAMA è in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni più efficacemente rispetto ad uno specifico prodotto ICS/LABA ha, infine, determinato l'ultima revisione del programma GOLD, scaturita nella pubblicazione del Report

2017, dove, di fatto, si raccomanda di tenere in massima considerazione sintomi e rischio di riacutizzazione soprattutto per la gestione terapeutica. Il trattamento farmacologico BPCO, come suggerito dalle Raccomandazioni GOLD, deve essere finalizzato, da un lato, a ridurre sintomi respiratori come la dispnea e la tosse, ridurre il grado di iperinflazione polmonare, aumentare la tolleranza all'esercizio e dall'altro, ridurre il rischio attraverso la prevenzione e la riduzione delle riacutizzazioni, il rallentamento della progressione della malattia e la riduzione di morbilità e mortalità. L'iperinflazione polmonare rappresenta, infatti, l'elemento centrale nella patogenesi della BPCO, poiché riduce la funzionalità polmonare, interferendo con la possibilità di svolgere attività fisica, promuove l'insorgenza di dispnea e tosse e facilita lo sviluppo di riacutizzazioni. Ed è quindi intuibile perché i farmaci che agiscono sulla funzionalità polmonare e sui sintomi caratteristici precedentemente evidenziati, vengano considerati oggi caposaldo della

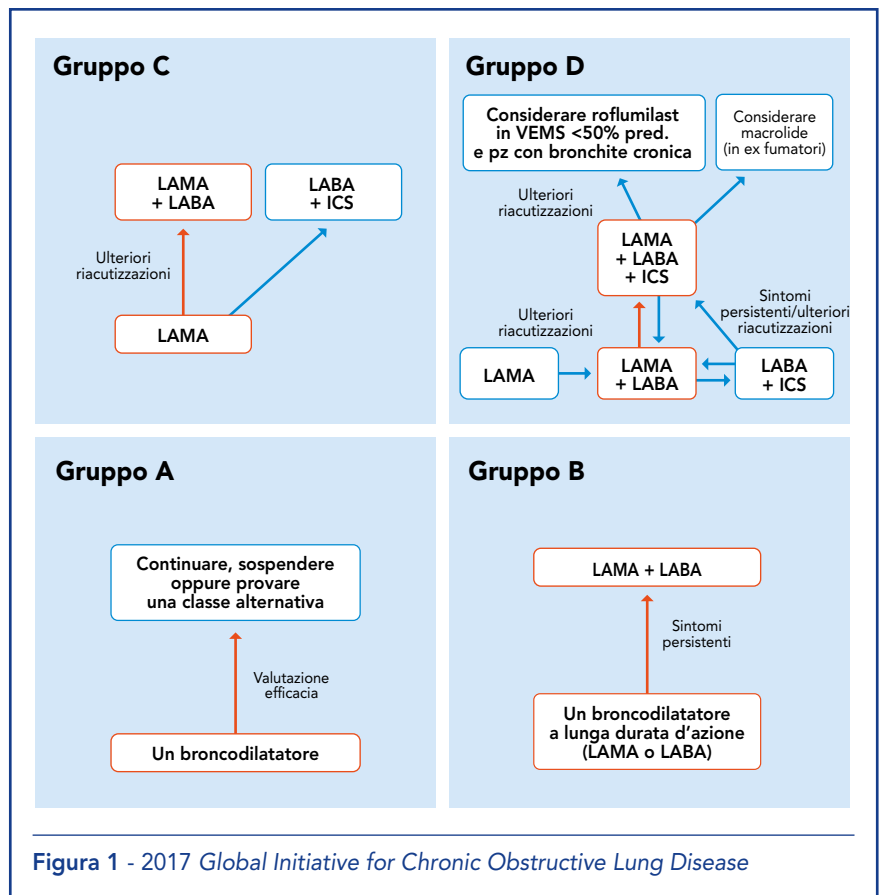


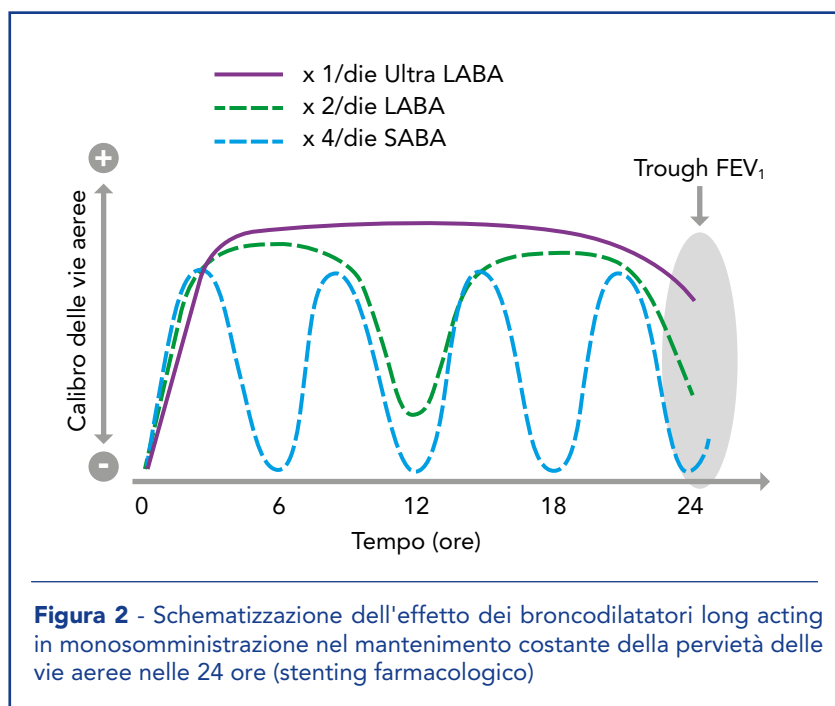
Figura 1 - 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



terapia. I broncodilatatori a lunga durata d'azione permettono, infatti, di contrastare l'iperinflazione, mantenendo costantemente pervie le vie aeree, attraverso la condizione definita "stenting farmacologico" (fig. 2), in modo da migliorare la sensazione di dispnea, la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita. Il paziente con BPCO presenta infatti un'iperinflazione polmonare di grado elevato, spesso già in condizioni di riposo, che peggiora notevolmente durante l'esercizio fisico con ripercussioni funzionali significative sulla capacità inspiratoria. Nel soggetto normale l'EELV (*End-Expiratory Lung Volume*) rimane relativamente costante all'aumentare della ventilazione al minuto, il VT è in grado di espandersi e la CI (capacità inspiratoria) resta costante. Nel paziente affetto da BPCO, invece, all'aumentare della ventilazione al minuto durante l'esercizio, l'ulteriore iperinflazione causa un aumento dell'EELV. Questo forza il VT verso la TLC (*Total Lung Capacity*) e la CI è ridotta rispetto allo stato di riposo. Il VT 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 (fig. 3). L'iperinflazione dinamica costituisce, quindi, la principale limitazione all'esercizio nel paziente con BPCO e l'inattività che ne consegue rappresenta un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza. Ulteriore fattore prognostico negativo nel paziente con BPCO è rappresentato dalle riacutizzazioni. Numerose evidenze cliniche hanno dimostrato che le riacutizzazioni diventano progressivamente più frequenti nelle forme più gravi di malattia (GOLD C e D) e che i cosiddetti frequenti riacutizzatori (con più di 2 riacutizzazioni/anno) sviluppano un più rapido declino del

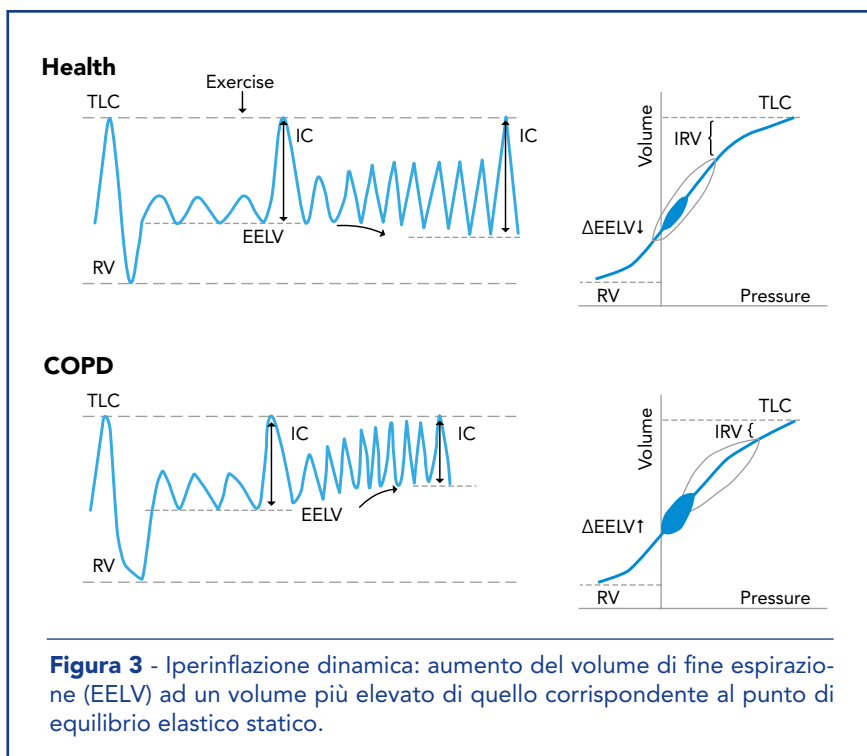
quadro respiratorio complessivo. Dal punto di vista funzionale, le riacutizzazioni aggravano l'iperinflazione dinamica, con ulteriore spostamento dell'EELV verso l'alto e con un VT sempre più prossimo alla TLC. A causa di questi fenomeni e delle loro ripercussioni sistemiche sul lavoro muscolare e sull'efficienza metabolica, le riacutizzazioni hanno un impatto negativo sulle attività della vita quotidiana (ADL - *Daily Living Activity*), non soltanto durante l'episodio acuto, ma anche nel periodo successivo alla sua risoluzione. I broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA e LAMA) costituiscono, quindi, il cardine del trattamento farmacologico cronico di base della BPCO, in tutti gli stadi di malattia, riducendo la resistenza delle vie aeree e il fenomeno dell'*air trapping*, determinando l'aumento del FEV<sub>1</sub>, della FVC, della CI e di conseguenza, della capacità d'esercizio. Per tale motivo, tutti i pazienti affetti da BPCO dovrebbero essere sottoposti ad un programma individualizzato di Riabilitazione Respiratoria, unico trattamento non farmacologico in grado di ottenere significativi benefici in termini di capacità d'esercizio e tolleranza allo sforzo, benefici che vengono potenziati dalla contestuale terapia con broncodilatatori. La terapia con broncodilatatori deve essere, quindi, in grado di deflazare il paziente, mantenendo pervie le vie aeree sia in condizioni di riposo sia durante l'esercizio, per tutte le 24 ore. I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono in grado di aumentare la pervietà delle vie aeree (aumento del FEV<sub>1</sub>) in modo relativamente costante nelle 24 ore, in funzione dei ritmi circadiani (fig. 4). Questo comportamento è stato ampiamente verificato sia per i LABA come indacaterolo e olodaterolo che per i LAMA come glicopirronio e tiotropio. L'efficacia di LAMA e

LABA nel migliorare dispnea e tolleranza all'esercizio nei pazienti con BPCO si estrinseca attraverso l'azione selettiva su diversi target recettoriali, per cui si è giunti alla conclusione di massimizzare la broncodilatazione, grazie all'azione combinata di queste due classi di farmaci. Il razionale della terapia di associazione (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 interazione degli effetti intracellulari di questi farmaci combinati tra loro, basata sulla sinergia tra recettori muscarinici colinergici e recettori beta2-adrenergici, attraverso meccanismi che coinvolgono proteinchinasi cAMP e cGMP dipendenti. Nonostante numerosi qualificati studi, hanno dimostrato la superiorità dell'associazione LABA/LAMA



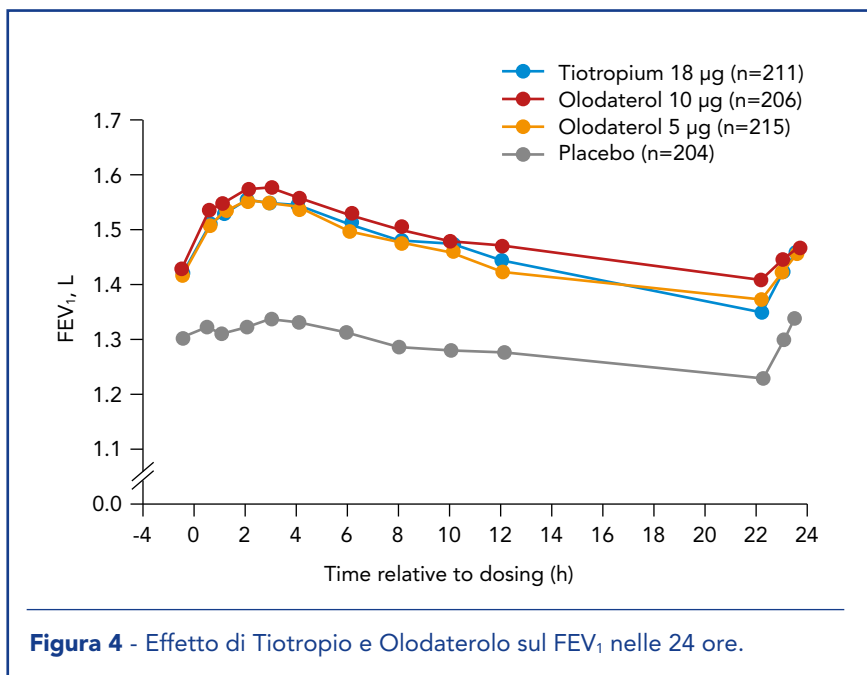
**Figura 2** - Schematizzazione dell'effetto dei broncodilatatori long acting in monosomministrazione nel mantenimento costante della pervietà delle vie aeree nelle 24 ore (stenting farmacologico)





**Figura 3** - Iperinflazione dinamica: aumento del volume di fine espirazione (EELV) ad un volume più elevato di quello corrispondente al punto di equilibrio elastico statico.

retta applicazione delle raccomandazioni GOLD e restano ancora aperte numerose problematiche relative alla gestione terapeutica della BPCO. Si avverte infatti la necessità di capire in che modo i parametri clinici possano costituire un indicatore del miglioramento funzionale e della performance fisica di un paziente, di sapere se iniziare con un solo broncodilatatore e quando propendere per la massimizzazione della broncodilatazione, di capire come valutare funzionalmente nel tempo i pazienti BPCO, ovvero se la semplice spirometria possa dare indicazioni circa il miglioramento determinato dalle terapie o se non fosse più corretto valutare la variazione del Volume Residuo e della Capacità Polmonare Totale, unitamente all'esecuzione di un *walking test* che dia informazioni esatte sulla capacità di esercizio. Nel propendere per la massimizzazione della broncodilatazione, è sempre importante definire con precisione gli obiettivi del trattamento: ottenere un miglior controllo dei sintomi, ridurre il numero delle riacutizzazioni e aumentare la capacità di esercizio rappresentano indubbiamente valide motivazioni per prevedere una doppia broncodilatazione già dai primi stadi di malattia. Il valore aggiunto della doppia broncodilatazione risiede nella possibilità di aumentare il grado di desufflazione consentendo al paziente di compiere anche il minimo sforzo ai volumi più bassi possibile. In questo modo aumentano i livelli di esercizio fisico, migliora ulteriormente il quadro respiratorio complessivo e lo svolgimento delle ADL e si facilita l'esecuzione di un corretto programma di riabilitazione. Una volta introdotta, la doppia broncodilatazione andrebbe mantenuta a lungo termine poiché permette di ottenere uno *stenting* costante delle vie aeree.



**Figura 4** - Effetto di Tiotropio e Olodaterolo sul FEV<sub>1</sub> nelle 24 ore.

rispetto a monocomponenti o associazioni ICS/LABA nel migliorare la funzionalità polmonare, migliorare la capacità di esercizio, ridurre il numero e il rischio di riacutizzazione; nella pratica clinica si registrano ancora notevoli difficoltà nell'accettare questi cambiamenti terapeutici, risultando ancora molto alta la quota di mercato rappresentata dall'associazione ICS/LABA, spesso prescritta in modo inappropriato anche negli iniziali stadi di malattia. Per cui siamo ancora lontani da una cor-

retta dall'aderenza alla terapia, che nelle malattie ostruttive polmonari risulta essere molto bassa ed è quindi fondamentale prescrivere farmaci appropriati, educare il paziente ad assumerli correttamente e monitorare l'aderenza alla terapia nel tempo. È infatti dimostrato che la sola aderenza alla terapia, permette di migliorare i sintomi e la qualità di vita, di ridurre le riacutizzazioni e la mortalità. Considerato che l'aderenza è correlata alla frequenza delle dosi, la disponibilità di una terapia con



associazione di broncodilatatori LABA/LAMA a lunga durata di azione in monosomministrazione giornaliera dovrebbe favorire, oltre un miglior controllo dei sintomi, anche una maggiore compliance da parte dei pazienti. La monosomministrazione risulta quindi vantaggiosa soprattutto per pazienti che devono assumere anche altri farmaci e può aiutare i meno motivati alla terapia ad aderirvi maggiormente. L'aderenza si mi-

gliora, infine, con l'educazione sulla patologia e sull'uso corretto dell'inalatore. 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 quindi un ruolo chiave anche in funzione della sua semplicità e maneggevolezza che possono incidere fortemente sulla corretta assunzione della terapia.

#### Bibliografia

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2017.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol- Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016; 374(23): 2222-2234.
12. Santus P, Di Marco F. Safety and pharmacological profile of tiotropium bromide. *Expert Opin. Drug Saf*. 2009; 8(3): 387-395.
13. 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.
14. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting  $\beta$ -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;( 9): CD009157.
15. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149(5): 1181-1196.
16. Dhillon S. Tiotropium/olodaterol: a review in COPD. *Drugs*. 2016; 76(1): 135-146.
17. Mosley JF, Smith LL, Dutton BN. Tiotropium bromide/olodaterol (Stiolto Respimat): once-daily combination therapy for the maintenance of COPD. *P T*. 2016; 41(2): 97-102.
18. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32: 53-59.
19. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015; 45(4): 969-979.
20. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015;109(10): 1312-1319.
21. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler (ENERGITO study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 193-205.
22. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat and tiotropium HandiHal-ler in patients with COPD: results of two randomized, doubleblind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1133-1144.
23. O'Donnell D, Casaburi R, De Sousa D, et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on inspiratory capacity and exercise endurance in patients with COPD: The Moracto™ studies [ATS abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: A3972.
24. Maltais F, Iturri JB, Kirsten AM, et al. Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;44 Suppl 58: 238.

