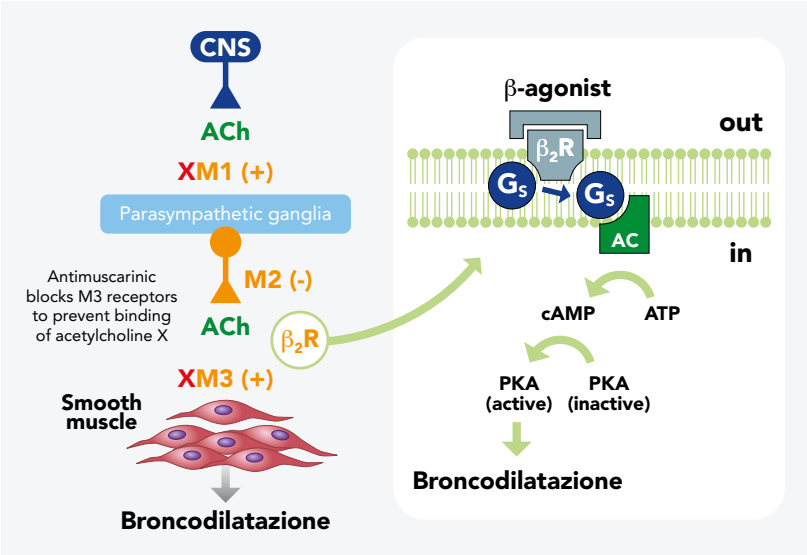
LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE AL CENTRO NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON BPCO. RAZIONALE FARMACOLOGICO DELLA DOPPIA BRONCODILATAZIONE

Mario Sorgenti
Pneumologo, dirigente responsabile ambulatorio territoriale, Malattie Apparato Respiratorio, azienda sanitaria provinciale di Catanzaro

Recenti studi hanno dimostrato un sinergismo d'azione tra antagonisti muscarinici e agonisti β2-adrenergici (1,2).
Il meccanismo farmacologico che giustifica la combinazione di broncodilatatori è complesso e sottende una reciproca influenza del sistema adrenergico e colinergico a livello sia pre-sinaptico che post-sinaptico (3).
Il tono bronchiale è controllato sia dal sistema simpatico, per via non neuronale, che dal sistema parasimpatico. Il nervo vago è tonicamente attivo, producendo un tono basale della ASM stabile, ma prontamente reversibile. Non c'è, invece un'innervazione simpatica diretta della ASM, anche se i vasi polmonari ricevono un'innervazione simpatica; ci sono, tuttavia, evidenze di stimoli simpatici a livello dei gangli parasimpatici e senz'altro la presenza di recettori β2-adrenergici a livello della ASM (4).
L'interazione tra sistema adrenergico e colinergico è molto complessa e prevede interazioni sia pre-gangliari che post-gangliari a livello della ASM.
Il principale meccanismo attraverso cui i LABA modulano la neurotrasmissione colinergica si esplica a livello pregiunzionale, dove l'attivazione dei recettori β2 stimola i canali del potassio calcio attivati, iperpolarizzando la membrana cellulare e riducendo la concentrazione di calcio intracellulare, con il risultato finale di ridurre il rilascio di acetilcolina a livello dello spazio intersinaptico, ma anche altri meccanismi possono essere coinvolti in tale processo.
Viceversa, l'inibizione dei recettori muscarinici M3 e M2, presenti sulla ASM, previene la risposta contrattile ed amplifica la broncodilatazione indotta dai LABA. Infatti, l'attivazione dei β2 recettori, presenti sulla membrana dell'ASM, stimola l'adenil-ciclasi, con aumento dei livelli di AMP ciclico e conseguente rilassamento della ASM (5).
Questa *cross-talk* tra diversi meccanismi d'azione è il presupposto di un'interazione **di tipo sinergico**, che è stata valutata in modelli sperimentali utilizzando organi isolati, quali bronchi umani, e con l'approccio traslazionale in studi clinici sull'uomo, dimostrando come l'associazione di un LABA e di un LAMA ha, sul rilassamento bronchiale dell'ASM non solo un effetto additivo, ma anche sinergico (2,6,7) (Figura 1).
Da un punto di vista farmacologico, la somministrazione dell'associazione LAMA/LABA dovrebbe essere la terapia di scelta, a prescindere dallo stato di gravità della malattia; il tipo di interazione dei due meccanismi d'azione offre la possibilità di ridurre il dosaggio di entrambi i componenti, ottimizzando gli effetti terapeutici dei principi attivi e riducendo gli eventuali effetti avversi ed, eventualmente, di aumentarlo negli stadi più gravi di malattia (3).

Razionale per la broncodilatazione combinata nella BPCO



ACh = acetylcholine
β_2R = β_2-receptor
G_S = stimulatory G protein
AC = adenyl cyclase
cAMP = cyclic adenosine 3',5'-monophosphate
PKA = protein kinase (A)

Figura 1

Panoramica del trattamento

L'approccio farmacologico della BPCO è notevolmente cambiato negli ultimi anni e le diverse linee guida e raccomandazioni GOLD testimoniano questi cambiamenti nel tempo.

Fino a soli 5 anni fa, la terapia della BPCO prevedeva un progressivo incremento dei farmaci, in accordo con la gravità o progressione della malattia; iniziando con un solo broncodilatatore, fino all'utilizzo di tre o più farmaci.

Le raccomandazioni GOLD del 2011 hanno modificato tale approccio, proponendo un inquadramento multidimensionale del paziente con BPCO: oltre al grado di gravità della limitazione del flusso valutato con il FEV_1 (*Forced Expiratory Volume* in 1s), le altre variabili da considerare per l'inizio della terapia erano i sintomi del paziente ed il numero delle riacutizzazioni (AECOPD) dell'anno precedente.

Questa nuova visione della BPCO ha posto molta più attenzione al rischio del paziente e all'impatto della malattia sulla sua vita, ponendo le basi per una terapia personalizzata e basata sul fenotipo.

Di contro, l'aver messo sullo stesso piano il grado di ostruzione bronchiale ed il numero di AECODP ha generato molta confusione da un punto di vista terapeutico, in quanto nello stesso quadrante convergevano pazienti che clinicamente e fenotipicamente erano molto diversi.

Le indicazioni rimanevano ancorate al concetto di un approccio terapeutico incrementale, da molti autori non condiviso. (8,9).

Infatti, in recenti studi, sia randomizzati che *real-life*, si è evidenziata la possibilità di un approccio terapeutico decrementale, come la sospensione della terapia con Corticosteroidi inalatori (CSI), soprattutto nei pazienti con BPCO e FEV_1 <50% del predetto e senza

LABA ATTUALI (BPCO)			
PRINCIPI ATTIVI	**VIA DI SOMMINISTRAZIONE**	**STATO DI SVILUPPO**	**AZIENDA**
Indacaterolo	Inhaled, o.d.	Approved	Novartis
Vilanterolo	Inhaled, o.d.	Approved	GSK/Menarini
Olodaterolo	Inhaled, 2 o.d.	Approved	Boehringer Ingelheim
Formoterolo	Inhaler, 2 b.i.d.	Approved	AstraZeneca/Dompè
Salmeterolo	Inhaler, b.i.d.	Approved	GSK/Menarini

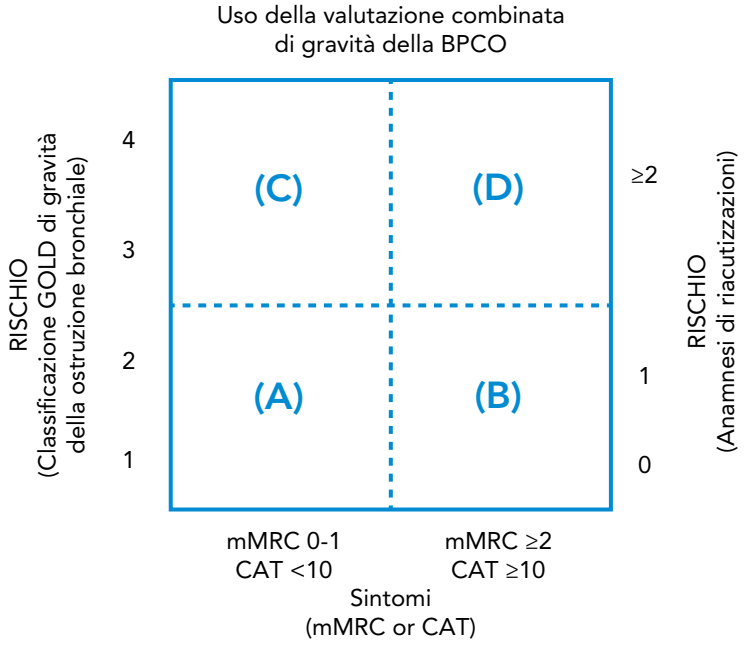
LAMA ATTUALI (BPCO)			
PRINCIPI ATTIVI	**VIA DI SOMMINISTRAZIONE**	**STATO DI SVILUPPO**	**AZIENDA**
Aclidinio Bromuro	Inhaled, b.i.d.	Approved	Guidotti/AstraZeneca
Umeclidinio	Inhaled, o.d.	Approved	GSK
Tiotropio Bromuro	Inhaled, 2 o.d.	Approved	Boehringer Ingelheim
Oxitropio Bromuro	Inhaler, 2 b.i.d.	Approved	Boehringer Ingelheim
Glicopirronio Bromuro	Inhaler, o.d.	Approved	Novartis

ASSOCIAZIONI ICS/LABA ATTUALI			
PRINCIPI ATTIVI	**VIA DI SOMMINISTRAZIONE**	**STATO DI SVILUPPO**	**AZIENDA**
Salmeterolo Xinafoato Fluticasone propionato	Inhaled, b.i.d.	Approved	GSK/Menarini
Vilanterolo Fluticasone Furoato	Inhaled, o.d.	Approved	GSK/Menarini
Formoterolo 9 Budesonide 320	Inhaled, b.i.d.	Approved	AstraZeneca
Formoterolo Beclometasone U.F.	Inhaled, b.i.d.	Approved	Chiesi/Dompé

Tabella 1

AECOPD nell'anno precedente, e la sua sostituzione con un appropriato trattamento broncodilatatore (10). Tali studi hanno gettato le basi per una sospensione dell'CSI nei pazienti stabili, con un basso grado di attività della malattia (valutato come numero di AECOPD) (8,11).
Anche l'approccio basato prevalentemente sul FEV_1 è stato messo fortemente in discussione.
La gravità dell'ostruzione bronchiale valutata in base al FEV_1, è solo scarsamente associata ai sintomi dei pazienti (dispnea, tolleranza allo sforzo e qualità di vita) e, pertanto non ottimale per decisioni terapeutiche basate sulla sintomatologia (12).
Lo studio ECLIPSE e lo studio COPD gene hanno dimostrato che una storia di riacutizzazioni negli anni precedenti è un miglior predittore delle AECOPD future rispetto al FEV_1 (13).
Inoltre una percentuale di pazienti pari al 22% con FEV_1 compreso tra il 50 e l'80% del predetto, mostravano nello studio ECLIPSE due o più AECOPD e venivano quindi definiti "frequenti riacutizzatori". Utilizzare il FEV_1, usando ad esempio una soglia del 50% del predetto per identificare i pazienti a rischio AECOPD, può essere fuorviante nell'impostare una terapia adeguata.
Alcuni autori hanno proposto, quindi, un approccio terapeutico definito *"FEV_1 free approach"*, cioè non basato sulla gravità della broncocostrizione, ma sull'attività della malattia, intesa come presenza o meno di infiammazione, o sulla gravità della malattia, intesa come presenza o meno di sintomi.
In questo tipo di approccio, il ruolo della broncodilatazione, che rimane sempre centrale nella terapia della BPCO, è strettamente associato ai sintomi del paziente.
La terapia broncodilatatrice viene incrementata in base alla persistenza o meno dei sintomi e la doppia broncodilatazione diventa, automaticamente, il passo successivo alla monoterapia in quei pazienti non responsivi al singolo broncodilatatore (14). L'attività della malattia viene invece controllata attraverso l'aggiunta del corticosteroide alla terapia broncodilatatrice.
Le nuove raccomandazioni GOLD hanno fatto proprie queste osservazioni proponendo un approccio alternativo rispetto alle precedenti raccomandazioni o Linee Guida (11).
La valutazione spirometrica della broncostruzione (FEV_1/FVC <07) e la sua gravità servono unicamente per la diagnosi nell'inquadramento iniziale del paziente, mentre per l'impostazione terapeutica l'approccio, non più legato al FEV_1, si basa solamente sul numero di AECOPD quale equivalente d'infiammazione e sui sintomi del paziente.
Rispetto alle precedenti raccomandazioni, viene eliminato quindi il FEV_1, classificando i pazienti in quadranti A,B,C,D secondo le AECOPD ed i sintomi.
Nei quadranti A e B (pazienti con pochi o molti sintomi, con meno di due AECOPD l'anno e senza ospedalizzazioni) i broncodilatatori a lunga durata d'azione, in monoterapia o in associazione, sono i farmaci di scelta. In questi due quadranti la doppia broncodilatazione rappresenta la seconda scelta in caso di non risposta alla monoterapia.
Nel quadrante C (pazienti poco sintomatici, con una ospedalizzazione o due AECOPD nell'anno precedente) il farmaco di prima scelta è il LAMA ed, in caso di non risposta o parziale risposta, si può passare sia alla doppia broncodilatazione che all'associazione ICS/LABA.
Interessante è la scelta di mettere i LABA/LAMA al centro della terapia dei pazienti sintomatici con AE-

Valutazione combinata di gravità della BPCO



Il paziente rientra quindi in una di queste 4 categorie:

A: Sintomi lievi, basso rischio
B: Sintomi gravi, basso rischio
C: Sintomi lievi, alto rischio
D: Sintomi gravi, alto rischio

Figura 2

COPD (quadrante D), in cui la doppia broncodilatazione è la prima scelta.
Scelte alternative sono la triplice terapia, l'associazione ICS/LABA o il LAMA, ma ancora più interessante è la bi-direzionalità delle frecce, che non prevede più una scelta terapeutica esclusivamente incrementale, ma anche la sospensione del CSI a favore di una doppia broncodilatazione.
Questo nuovo approccio, suggerito dalle raccomandazioni GOLD, ha sicuramente il pregio di mettere **la doppia broncodilatazione al centro della terapia nei pazienti con BPCO.**

Bibliografia

1. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M., "A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the treatment of Stable COPD", Chest, 149: 1181-96, 2016.
2 Cazzola M., Calzetta L., Ora J., Puxeddu E., Rogliani P., Matera M.G., "Searching for the synergistic effect between aclidinium and formoterol: from bench to bedside", Respiratory medicine, 109: 1305-11, 2015.
3. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., "Pharmacological interaction between LABAs and LABAs in the airways: optimizing synergy", European journal of pharmacology, 761: 168-73, 2015.
4. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., Page C.P., "Pharmacology and therapeutics of bronchodilators", Pharmacological Reviews, 64: 450-504, 2012.
5. Cazzola M., Molimard M., "The scientific rationale for combining long-acting B2 agonist and muscarinic antagonist in COPD", Pulmonary pharmacology & therapeutics, 23: 257-67, 2010.
6. Cazzola M., Calzetta L., Segreti A., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G., "Translational Study Searching for Synergy Between Glicopyrronium and Indacaterol", Copd, 12: 175-81, 2015.
7. Cazzola M., Calzetta L., Puxeddu E., et al., "Pharmacological characterization of the interaction between glycopirronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells", Respiratory Research, 17: 70, 2016.
8. Singh D., Roche N., Halpin D., Augusti A., Wedzicha J.A., Martinez F.J., "Current Controversies in the Pharmacological Treatment of COPD Disease.", Am J Respit Crit Care Med, 194: 541-9, 2016.
9. Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G., "Escalation and Descalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perpectives", Drugs, 75: 1575-85, 2015.
10. Rossi A., Guerriero M., Corrado A., "Group OAS. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO)", Respiratory Research, 15: 77, 2014.
11. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al., "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary", The European respiratory journal, 2017.
12. Augusti A., Carverley P.M., Celli B., et al., "Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort", Respiratory research, 11: 122, 2014.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al., "Susceptibility to exsacerbation in BPCO", The New England Journal of Medicine, 363: 1128-38, 2010.
14. Singh D., "New combination bronchodilatators for COPD disease: current evidence and future perspectives", British journal of clinical pharmacology, 79: 695-708, 2015.