

LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE, UNA PIETRA MILIARE NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCO PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

Luigi Senese

Ambulatorio Pneumologia, ASL NA2nord, Napoli

La BPCO rappresenta una condizione patologica che comprende tre patologie: la bronchite cronica, la bronchiolite fibrosante e l'enfisema polmonare. È caratterizzata da un'ostruzione bronchiale al flusso aereo irreversibile o scarsamente reversibile. La noxa più incriminata è l'abitudine tabagica, nonché l'azione di polveri, fumi, inquinanti *indoor*, tipo biomasse, o *outdoor* che comprende inquinamento atmosferico, inalazioni di sostanze nocive derivanti da particolari cicli di produzione negli ambienti di lavoro. In rari casi, tra le cause della BPCO, può avere un ruolo un deficit di $\alpha 1$ antitripsina, una proteina prodotta dal fegato.

La diagnosi di BPCO richiede in primis l'esecuzione di un esame spirometrico post broncodilatatore con un β_2 *short acting* (esempio salbutamolo) per verificare il grado di reversibilità dell'ostruzione bronchiale. Secondo alcuni ricercatori questo rappresenta solo un primo step poiché, in una fase successiva, è necessario eseguire una spirometria globale per studiare il volume residuo e la capacità polmonare totale. Con la DLCO (diffusione alveolo capillare) si valuta lo scambio dei gas tra gli alveoli e i capillari polmonari, mentre la TAC del torace ad alta risoluzione si effettua per lo studio della quota di enfisema. Il test del cammino per sei minuti è un esame di grande utilità per il paziente BPCO, per studiare se durante la deambulazione, a passo sostenuto, in un corridoio di almeno 30 metri, sono rilevabili

desaturazioni ossiemoglobiniche e quindi se il paziente ha bisogno di supplementazione di ossigenoterapia durante lo sforzo fisico. Si invita il paziente a mettere al dito della mano un pulso-ossimetro ed a camminare per sei minuti. Il BODE index (*Body Obstruction Dyspnea Exercise*) è una valutazione multidimensionale che consente di calcolare l'indice di prognosi della sopravvivenza (tabella 1).

Diagnosi e stadiazione

La classificazione di gravità secondo le raccomandazioni GOLD si fa in base al grado di FEV_1 e la costante funzionale rappresentata dall'indice di Tiffeneau $FEV_1/FVC < 0,7$, in lieve $FEV_1 \geq 80\%$ del predetto, moderata $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ del predetto, grave $30\% < FEV_1 \leq 50\%$ del predetto e molto grave $FEV_1 < 30\%$ del predetto. L'approccio terapeutico FEV_1 *free approach* proposto da alcuni autori, si basa sulla valutazione della gravità dei sintomi e non soltanto sul parametro spirometrico. Prendendo in esame i sintomi, il numero di riacutizzazioni e la qualità di vita il paziente viene classificato in quattro quadranti (tabella 2).

Ci sono pazienti frequenti riacutizzatori, che fanno una o più riacutizzazioni l'anno, ed i non frequenti riacutizzatori. Le riacutizzazioni rappresentano una condizione in cui si ha un peggioramento dei sintomi: aumento della tosse, espettorato con viraggio delle caratteristiche

BODE Index Scoring

Variable	Points			
	0	1	2	3
FEV_1 (% predicted)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Walk distance in 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
MMRC dyspnea scale	0-1	2	3	4
Body mass index	> 21	≤ 21		

MMRC = Modified Medical Research Council

Celli BR et al. N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012

Tabella 1



A (basso rischio, sintomi lievi)	C (alto rischio, sintomi lievi)
B (basso rischio, sintomi gravi)	D (alto rischio, sintomi gravi).

Pazienti BPCO in base alla gravità clinico-funzionale e al potenziale rischio sec. GOLD			
FEV ₁ (%)			Riacutizzazioni annuali
< 30	C	D	≥ 2
30-50			1
50-80	A	B	1
> 80			0
mMRC	0-1	≥ 2	
CAT	< 10	≥ 10	

(mod. da Vestbo et al.)

Tabella 2

reologiche e del colore, dispnea che può essere ingra-
vescente ed eventualmente la febbre.

In base alla presenza di una o più affezioni (bronchite
cronica, bronchiolite fibrosante, enfisema polmonare)
si modula la terapia. Per esempio, in un paziente con
enfisema il trattamento corticosteroidico è da non con-
siderare in quanto inefficace, mentre in pazienti con
bronchite cronica e bronchiolite l'uso di steroidi ha un
razionale di impiego.

Le linee GOLD (*Global initiative for Obstructive Lung
Disease*) 2017 indicano i broncodilatatori, in monoter-
pia o associati, la terapia di scelta per i pazienti affetti
da BPCO. Attualmente i LABA e i LAMA a disposizione
della classe medica in Italia sono:

LABA

- Formeterolo fumarato
- Salmeterolo xinafoato
- Indacaterolo maleato
- Vilanterolo trifenateo
- Olodaterolo cloridrato

LAMA

- Tiotropio bromuro
- Glicopirronio bromuro
- Aclidinio bromuro
- Umeclidinio bromuro

Discussione

È ancora aperto il dibattito nella comunità scientifica su
come iniziare tale terapia. Alcuni specialisti pneumolo-
gi ritengono di trattare il paziente sin dal primo stadio
di malattia con l'associazione LABA/LAMA, specie se il

paziente, con un solo broncodilatatore, rimane dispnoi-
co. Ciò per intercettare il progressivo declino funzionale
dei parametri spirometrici che, secondo alcuni studi, è
più veloce nei pazienti di grado lieve-moderato. Un'at-
tenzione particolare va a quei pazienti che lamentano
dispnea notturna e nelle prime ore del mattino in quan-
to si è visto, in *follow up*, sono quelli con maggiore ag-
gravamento clinico nel tempo. I pazienti BPCO hanno
un ipertono colinergico e sono iperinsufflati e respirano
a volumi più alti in direzione della capacità polmonare
totale, il che determina una pressione positiva intrato-
racica che impatta sull'attività cardiaca ostacolando il
ritorno venoso; il riempimento minore del ventricolo
sinistro si ripercuote negativamente sulla performance
fisica del paziente.

L'associazione preconstituita LABA/LAMA è risultata es-
sere molto efficace sulla broncodilatazione e di conse-
guenza sulla desufflazione. L'impiego di combinazioni
LABA/LAMA opera una duplice broncodilatazione con
diverso meccanismo d'azione. Il LABA è un β_2 agonista
adrenergico a lunga durata d'azione e svolge la sua at-
tività sui recettori β_2 della muscolatura liscia bronchiale
ottenendo una bronco dilatazione sulle vie bronchiali
maggiormente periferiche, mentre il LAMA è un anti-
colinergico che blocca i recettori M_3 provocando bron-
codilatazione delle vie aeree prossimali, e non solo,
per il blocco dell'acetilcolina che è un potente bron-
co costrittore. L'ipertono broncomotore alla base del-
la BPCO è dovuto al rilascio di acetilcolina dalle fibre
parasimpatiche del nervo vago e i LAMA che sono dei
bloccanti recettoriali neutralizzano la via patogenetica
responsabile della broncostruzione. Questo rende ra-
gione dell'impiego di tali farmaci in quanto una carat-



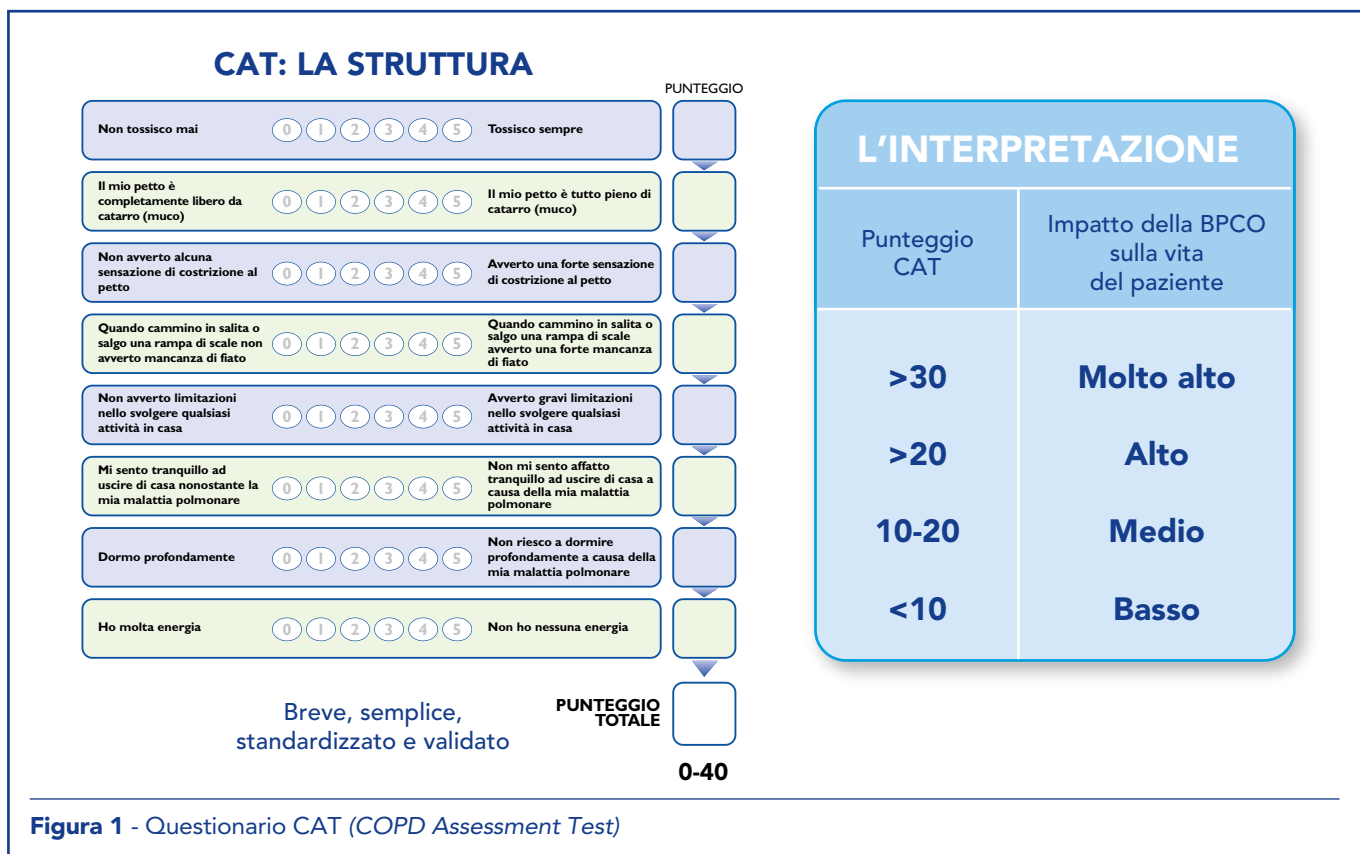


Figura 1 - Questionario CAT (COPD Assessment Test)

teristica comune nei pazienti affetti da BPCO è l'“ipertono vagale”. I frequenti riacutizzatori hanno bisogno di una terapia che comprende anche il cortisone, anche se recentemente alcuni *trials* clinici dimostrano che l'associazione LABA/LAMA ha ottenuto una riduzione delle riacutizzazioni superiore alla associazione preconstituita LABA/ICS. L'aderenza al trattamento farmacologico da parte del paziente presenta un quadro allarmante. Vi sono molti pazienti che non utilizzano correttamente il device e questo va a scapito della compliance terapeutica e quindi delusione nelle aspettative di cura. Il medico all'atto della prescrizione del farmaco dovrebbe dedicare quei pochi minuti per spiegare le modalità di funzionamento dell'erogatore usando un demo e controllare se il paziente lo usa in modo corretto. Il paziente deve porre attenzione ai vari feedback: visivo, uditivo, gustativo.

Caso clinico

Paziente di anni 65, sesso maschile, fumatore di 20 sigarette al giorno. Affetto da BPCO stadio gold B.

Progetto strategico per la diagnosi, trattamento della BPCO

RISPONDERE AD UNA SOLA DOMANDA

- mMRC livello 0:** mi manca il respiro solo sotto sforzo intenso
- mMRC livello 1:** mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita
- mMRC livello 2:** a causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura
- mMRC livello 3:** Sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura
- mMRC livello 4:** La mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi

Figura 2 - Questionario mMRC (modified Medical Research Council)

In trattamento da qualche anno con salmeterolo/fluticasone 50/500 diskus. Nega riacutizzazioni e altre patologie. E.O.T. m.v. ridotto su tutto l'ambito toracico,



assenza di rumori aggiunti. CAT 11, mMRC₃, 6MWT 240m, BMI >21, BODE 6. Esame spirometrico post broncodilatatore i cui valori (FVC 56, FEV₁ 26, I.T. 36,7) indicano un deficit ventilatorio ostruttivo di grave entità, emogasanalisi arteriosa (PaO₂ 65mmHg, PaCO₂ 47mmHg, pH 7,445, HCO₃ 32mEq/L) che rileva lieve ipossiemia, ipercapnia, acidosi respiratoria compensata. Rx Torace in p.a. e l.l.: accentuazione della trama polmonare su sfondo iperdiafano enfisematoso, diaframma in sede, mediastino in asse. Spirometria globale con DLCO: deficit ventilatorio ostruttivo di grave entità con incremento del volume residuo 110%. Deficit lieve della DLCO 65%. Tac torace ad alta risoluzione: segni di marcato enfisema parasettale e centrolobulare, assenza di lesioni

nodulari e addensanti del parenchima polmonare. Il paziente, nonostante la terapia in corso è dispnoico; si procede alla *switch therapy* con olodaterolo/tiotropio respimat, due inalazioni once daily. Dopo tre mesi di trattamento il paziente presenta notevole miglioramento degli *outcomes* clinici.

Conclusioni

In passato la terapia più utilizzata era costituita dall'associazione LABA/ICS; oggi si è constatato, attraverso studi condotti su un cospicuo numero di pazienti, che le nuove molecole in commercio LABA/LAMA sono superiori in termini di miglioramento degli *outcomes* clinici (dispnea, tolleranza all'esercizio fisico, numero di ricattizzazioni, qualità di vita).

Bibliografia

1. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et. al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. The New England journal of medicine 2011; 365: 1184-92
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, 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
3. Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current Controversies in the pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 541-9
4. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. European journal of pharmacology 2015; 761: 168-73
5. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. Drugs 2015; 75: 1575-85

