***Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2021**;36:197-205
doi: 10.36166/2531-4920-A081

Articolo di revisione / *Review article*

I *target* della gestione del paziente con BPCO: riacutizzazioni, mortalità e triplice terapia

COPD patient management targets: exacerbations, mortality and triple therapy

Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Riassunto

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle principali cause di mortalità, con un importante impatto personale, sociale e farmaco-economico. Nella storia naturale della malattia le riacutizzazioni svolgono un ruolo fondamentale, visto che peggiorano la qualità di vita, il declino della funzionalità respiratoria e incidono pesantemente sulla mortalità. Il trattamento farmacologico può avere un impatto positivo sulla malattia, poiché è in grado di migliorare i sintomi, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, la tolleranza all'esercizio e lo stato generale di salute complessivo. I farmaci disponibili per il trattamento della BPCO comprendono i broncodilatatori (antagonisti muscarinici - LAMA, ed i β-agonisti - LABA) e gli steroidi inalatori (ICS). Il documento internazionale di riferimento GOLD consiglia inizialmente l'uso di un singolo broncodilatatore e il successivo passaggio, nel caso non sia ottimale il controllo dei sintomi e/o delle riacutizzazioni, a una duplice terapia in combinazione fissa di LABA/LAMA oppure di LABA/ICS. Per i pazienti trattati con duplice terapia che continuano ad avvertire un importante peso sintomatologico e frequenti riacutizzazioni, si consiglia uno *step-up* verso la triplice terapia (ICS/LABA/LAMA).

Una nuova triplice terapia, con un nuovo inalatore (Aerosphere) che prevede la somministrazione di budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato (BGF) ha dimostrato in due studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, di ridurre in modo significativo le riacutizzazioni rispetto alla duplice terapia con glicopirrolato/formoterolo fumarato (GFF). L'aspetto innovativo riguarda la mortalità. Il metodo di analisi *intention-to-treat* ha dimostrato che il rischio di mortalità con BGF 320 era significativamente più basso rispetto a GFF (*hazard ratio* 0,51; 95% intervallo di confidenza 0,33-0,80; P = 0,0035). L'impatto sulla mortalità risulta di fondamentale importanza e potrebbe cambiare completamente la percezione sulla terapia inalatoria della BPCO.

Parole chiave: BPCO, trattamento farmacologico, triplice terapia

Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) represents one of the main causes of mortality, with an important personal, social and pharmaco-economic impact. In the natural history of the disease, exacerbations play a fundamental role, since they worsen the quality of life, the decline in respiratory function and heavily affect mortality. Pharmacological treatment can have a positive impact on the disease, as it is able to improve symptoms, the frequency and severity of exacerbations, exercise tolerance and the general state of overall health. Drugs available for the treatment of COPD include bronchodilators (muscarinic antagonists - LAMA, and beta agonists - LABA) and inhaled steroids (ICS). The international GOLD document initially recommends the use of a single bronchodilator and the subsequent passage, in case the control of symptoms and/or exacerbations is not optimal, to a dual therapy in fixed combination of LABA/LAMA or LABA/ICS. For patients treated with dual therapy who continue to experience significant symptomatic weight and frequent exacerbations, a step-up towards triple therapy (ICS/LABA/LAMA) is recommended.

Ricevuto il 6-12-2021
Accettato il 10-12-2021

Corrispondenza
Claudio Micheletto
UOC di Pneumologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
piazzale Stefani 1, 37126 Verona
claudio.micheletto@univr.it

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di aver percepito onorari per attività di relatore da AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi e Zambon per l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Micheletto C. I *target* della gestione del paziente con BPCO: riacutizzazioni, mortalità e triplice terapia. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:197-205.https://doi.org/10.36166/2531-4920-A081

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

A new triple therapy, with a new inhaler (Aerosphere) involves the administration of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) has been shown in two randomized, controlled, double-blind clinical trials, to significantly reduce exacerbations compared to dual therapy with glycopyrrolate/formoterol fumarate (GFF). The innovative aspect concerns mortality. The intention-to-treat analysis method demonstrated that the mortality risk with BGF 320 was significantly lower than with GFF (hazard ratio 0.51; 95% confidence interval 0.33-0.80; P = 0.0035). The impact on mortality is of fundamental importance and could completely change the perception of COPD inhalation therapy.

Key words: *COPD, pharmacological treatment, triple therapy*

Introduzione

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva, caratterizzata dalla presenza di sintomi respiratori persistenti, quali dispnea, tosse produttiva e frequenti riacutizzazioni [1]. Questa malattia costituisce uno dei principali problemi di salute pubblica, visto che riguarda circa il 10% della popolazione adulta, con una incidenza in continuo incremento a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'esposizione a fattori di rischio [2]. La BPCO continua a costituire, inoltre, una delle principali cause di mortalità con un importante impatto personale, sociale e farmacoeconomico [3]. Nella storia naturale della BPCO le riacutizzazioni svolgono un ruolo fondamentale, visto che peggiorano la qualità di vita, il declino della funzionalità respiratoria e incidono pesantemente sulla mortalità [4].
Il trattamento farmacologico della BPCO può avere un impatto positivo sulla malattia, poiché è in grado di migliorare i sintomi, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, la tolleranza all'esercizio e lo stato generale di salute complessivo [1]. I farmaci disponibili per il trattamento della BPCO comprendono i broncodilatatori a breve durata d'azione, i broncodilatatori a lunga durata d'azione come gli antagonisti muscarinici (LAMA) e i β-agonisti (LABA), ed infine gli steroidi inalatori (ICS) [5].
Il documento internazionale di riferimento GOLD consiglia, dopo una corretta diagnosi funzionale e clinica, una iniziale strategia terapeutica che tenga conto di due parametri di scarso controllo della malattia: i sintomi e le riacutizzazioni [1]. La strategia iniziale prevede l'uso di un singolo broncodilatatore e il successivo passaggio, nel caso non sia ottimale il controllo dei sintomi e/o delle riacutizzazioni, a una duplice terapia in combinazione fissa di LABA/LAMA oppure di LABA/ICS [6].
Per i pazienti trattati con duplice terapia che continuano ad avvertire un importante peso sintomatologico e frequenti riacutizzazioni, lo stesso documento considera un passaggio ad un diverso inalatore, a diverse molecole, oppure uno *step-up* verso la triplice terapia (ICS/LABA/LAMA) [1].

Premessa teorica della triplice terapia

Diverse classi farmacologiche con differenti meccanismi d'azione possono essere usate nella terapia inalatoria della BPCO, inducendo broncodilatazione e conseguentemente migliorando molti parametri funzionali e clinici [7]. I broncodilatatori anticolinergici agiscono bloccando il tono colinergico endogeno. In particolare, l'innervazione vagale delle vie aeree determina una contrazione della muscolatura liscia bronchiale. L'acetilcolina può rivestire diversi ruoli in questa funzione, essendo responsabile sia come neurotrasmettitore a livello dei gangli, una funzione mediata attraverso i recettori muscarinici M_1, che come neurotrasmettitore nella giunzione neuromuscolare, determinando la contrazione della muscolatura liscia attraverso il recettore muscarinico M_3 [8]. Un altro recettore muscarinico, il recettore M_2, è presente nel neurone post-gangliare dove inibisce il rilascio dell'acetilcolina. I broncodilatatori anticolinergici sono stati ideati per prevenire la contrazione della muscolatura liscia primariamente bloccando il recettore M_3 nella giunzione neuromuscolare; inoltre è positivo anche un effetto sul recettore M_1 [8]. L'inibizione del recettore M_2 ha effetti negativi, per cui sono stati studiati farmaci che abbiano effetti selettivi per ottenere un miglioramento clinico.
I broncodilatatori β_2-agonisti inducono il rilascio della muscolatura liscia bronchiale attraverso la loro azione sui recettori β_2-adrenergici. Questi recettori, che sono presenti sulla superficie della muscolatura liscia bronchiale, sono delle G-proteine che attivano GS determinando un incremento dell'Adenosina ciclica Monofosfato (AMP), con conseguente attivazione della proteina chinasi A e successivo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Molte molecole appartenenti a questa classe farmacologica sono state sviluppate nelle ultime decadi, con particolare attenzione a determinate caratteristiche: velocità e durata d'azione, selettività recettoriale, efficacia e sicurezza [9].
Queste due differenti classi di broncodilatatori agiscono attraverso distinti meccanismi molecolari, di conseguenza è possibile che possano interagire tra di loro ed avere un effetto potenzialmente sinergizzante [10]. Per esempio, i broncodilatatori di una classe possono regolare l'espressione o l'attività dei recettori di un'altra classe. Inoltre, broncodilatatori di diverse classi possono agire in siti differenti all'interno dell'apparato respiratorio. In questo contesto, le vie aeree prossimali sono più dotate di recettori colinergici, mentre nelle vie aeree distali sono più frequenti i recettori beta adrenergici.

La possibilità di usare una associazione che contenga queste due categorie farmacologiche può determinare importanti vantaggi clinici [11].

L'infiammazione delle vie aeree può essere controllata dai corticosteroidi inalatori che inibiscono molti aspetti del processo infiammatorio modulando la trascrizione di geni anti-infiammatori e pro-infiammatori. Gli ICS si legano al recettore per i glucocorticoidi, che è localizzato nel citoplasma delle cellule delle vie aeree. Gli ICS si legano solo ad una parte del recettore, la parte terminale C, mentre la trascrizione genetica coinvolge la parte terminale N. I corticosteroidi regolano direttamente da 10 a 100 geni per cellula, ma l'interazione con altri fattori di trascrizione regola indirettamente molti altri geni. L'effetto anti-infiammatorio più efficace degli ICS è l'inibizione della sintesi delle proteine infiammatorie, come ad esempio le citochine [12]. Gli ICS inducono l'espressione dei β_2-adrenorecettori aumentandone così l'efficacia, inoltre i geni umani per i recettori β_2 hanno tre potenziali elementi di risposta ai glucocorticoidi [13].

Queste tre classi di farmaci, usate in un unico inalatore, hanno un effetto sinergico aumentando l'espressione dei recettori, accentuando gli effetti anti-infiammatori e modulando il rilascio di mediatori.

Triplice terapia in un unico inalatore

Una prima combinazione a dosi fisse di beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato e glicopirronio bromuro (BDP/FF/GB) è stata sviluppata in una soluzione con idrofluoroalcani (HFA), utilizzata in un pMDI, con una dose nominale per somministrazione di 100, 6 e 12,5 μg di BDP, FF e GB rispettivamente. Per valutare l'efficacia e la sicurezza di BDP/FF/GB, tre studi sono stati condotti confrontando la triplice terapia *extrafine* ad altri trattamenti standard per la BPCO. Lo studio TRILOGY ha confrontato BDP/FF/GB con BDP/FF [14]; lo studio TRINITY ha confrontato BDP/FF/GB alla triplice terapia estemporanea con due inalatori diversi, vale a dire BDP/FF con pMDI più TIO con inalatore HandiHaler® [15]; infine lo studio TRIBUTE ha confrontato BDP/FF/GB con una inalazione giornaliera di IND/GLY [16].

Le popolazioni di questi tre studi sono simili perché sono stati utilizzati i medesimi criteri di inclusione (Tab. I): pazienti sintomatici, almeno una riacutizzazione nell'anno precedente, ostruzione di grado severo (FEV_1 < 50%). I pazienti inclusi nello studio non dovevano essere stati trattati precedentemente con una triplice terapia.

I tre studi con la triplice terapia hanno confermato la superiorità, confrontata con la monoterapia o con l'associazione LABA/LAMA o LABA/ICS, sulla funzionalità respiratoria. Nel TRILOGY, l'*extrafine* BDP/FF/GB è risultato superiore a BDP/FF sia per il FEV_1 pre-dose [differenza media 81 mL (95% CI 0,052; 0,109); p < 0,001] che per il FEV_1 due ore dopo l'assunzione della dose del farmaco [differenza media 117 mL (95% CI 0,086; 0,147); p < 0,001] alla settimana 26. BDP/FF/GB è risultato superiore a BDP/FF per entrambi gli obiettivi funzionali, con un incremento del FEV_1 pre- e post-farmaco [14].

Tabella I. Criteri di inclusione degli studi TRILOGY, TRINITY e TRIBUTE [14-16].

Età ≥ 40 anni
Diagnosi di BPCO di almeno 12 mesi prima dello *screening*
Fumatori o ex-fumatori con una storia di almeno 10 *pack-year*
FEV_1 < 50% post-broncodilatatore e FEV_1/FVC < 0,7, entro 30 min dopo 4 *puff* (4 × 100 μg) di salbutamolo pMDI
Una storia documentata di almeno una riacutizzazione nei 12 mesi precedenti lo *screening*
Pazienti in trattamento con una duplice terapia per almeno 2 mesi prima dello *screening* con uno dei seguenti trattamenti: ICS + LABA ICS + LAMA LABA + LAMA LAMA
Punteggio CAT ≥ 10
BDI *focal score* ≤ 10°

Nel TRINITY, l'*extrafine* BDP/FF/GB è risultato superiore al TIO alla settimana 52 per il FEV_1 pre-dose, con una differenza media di 0,061 L (95% CI 0,037; 0,086, p < 0,001). Nessuna differenza è stata notata tra triplice fissa e triplice estemporanea (-0,003 L [95% CI -0,033; 0,027]) [15]. La variazione media del FEV_1 rispetto al basale è risultata significativamente maggiore in coloro che sono stati trattati con BDP/FF/GB rispetto a IND/GLY alla settimana 12 e 40 nello studio TRIBUTE [16].

Nello studio TRILOGY [14] l'obiettivo secondario era dimostrare la superiorità di BDP/FF/GB rispetto a BDP/FF in termini di riduzione del tasso di riacutizzazioni, intese come peggioramenti della BPCO che richiedevano l'uso di antibiotici e/o steroidi sistemici o ospedalizzazione. Nel braccio BDP/FF/GB il tasso annuale di riacutizzazioni moderate-severe è risultato di 0,41 per paziente per anno *versus* 0,53 nel braccio BDP/FF, con una corrispondente riduzione del 23% per i pazienti in triplice terapia, che avevano anche un tempo significativamente più lungo alla prima esacerbazione [14]. La riduzione del tasso annuo di riacutizzazioni era l'obiettivo primario nello studio TRINITY: nei pazienti trattati con *extrafine* BDP/FF/GB, il tasso medio di esacerbazioni era di 0,46 paziente/anno, significativamente più basso rispetto al 0,57 riscontrato nel braccio TIO. La riduzione relativa è risultata del 20% (95% CI 0,69; 0,92; p = 0,0025). Nessuna differenza è stata riscontrata tra la triplice fissa e la triplice aperta. Considerando il sottogruppo con

eosinofili elevati, la riduzione delle riacutizzazioni con le due triplici terapie è risultata ancora più evidente rispetto al braccio TIO.
Confrontate con TIO, sia la triplice fissa (BDP/FF/GB in un unico inalatore) che quella estemporanea (BDP/FF in un inalatore, TIO con un secondo inalatore) hanno dimostrato di prolungare in modo significativo il tempo al primo episodio moderato-severo di riacutizzazione. I frequenti riacutizzatori hanno registrato una riduzione del tasso di esacerbazioni moderate-severe del 33 e del 28% rispettivamente nel confronto tra BDP/FF/GB e BDP/FF nel TRILOGY e con TIO nel TRINITY [14,15]. Lo studio TRIBUTE è stato disegnato con lo scopo di confrontare la triplice verso un trattamento con LABA/LAMA [16]. Nel braccio trattato con triplice terapia il tasso di riacutizzazioni moderate-severe è risultato di 0,50 rispetto a 0,59 per paziente/anno nel braccio trattato con doppia broncodilatazione (*adjusted ratio* = 0,848; p = 0,043), con una riduzione delle esacerbazioni del 15% [16].
Una successiva terapia di combinazione è stata proposta con umeclidinio/fluticasone furoato e vilanterolo (UMEC/FF/VI) in un unico inalatore Ellipta®. Per la prima volta il miglioramento consentito da UMEC/FF/VI in termini di funzionalità respiratoria confrontato con ICS/LABA è stato dimostrato nello studio FULFIL, dove la triplice è stata confrontata con BUD/FF 400/12 μg BID. I pazienti del primo gruppo hanno dimostrato un miglioramento della funzionalità respiratoria di 142 mL del FEV_1 alla fine delle 24 settimane, mentre nel braccio BUD/FF si è verificato un peggioramento con riduzione di 29 mL del FEV_1 [17]. Anche alla settimana 52 l'effetto era positivo, visto che la variazione media del FEV_1 basale era di 126 mL (95% CI, 92,159) e -53 mL (95% CI, -87, -20) per i pazienti trattati rispettivamente con UMEC/FF/VI e BUD/FF.
In termini di funzionalità respiratoria, valutata con la variazione media dal basale del FEV_1, nello studio IMPACT la triplice terapia è risultata più efficace di 97 mL rispetto a FF/VI (95% CI, 85-109; p < 0,001) ed anche rispetto a UMEC/VI di 54 mL (95% CI, 39-69; p < 0,001) [18].
Lo studio IMPACT ha dato una importante risposta sull'uso di UMEC/FF/VI. Si tratta di uno studio di fase III, in doppio cieco, a tre bracci di confronto, controllato, randomizzato, multicentrico, che intendeva dimostrare come obiettivo primario la superiorità di UMEC/FF/VI in un singolo inalatore confrontato con FF/VI o UMEC/VI in termini di tasso di riacutizzazioni moderate e severe [18]. I criteri di inclusione erano simili a quelli dello studio precedente e sono riassunti nella Tabella II. Il tasso di riacutizzazioni moderate o severe durante il trattamento è risultato di 0,91/anno per i pazienti nel braccio UMEC/FF/VI, confrontato con 1,07/anno per coloro che sono stati trattati con FF/VI (RR con UMEC/FF/VI 0,85; 95% CI, 0,80-0,90; 15% differenza; p < 0,001) e 1,21/anno per i pazienti assegnati al trattamento con UMEC/VI (RR con UMEC/FF/VI, 0,75; 95% CI, 0,70-0,81; 25% differenza; p <0,001). La triplice terapia con UMEC/FF/VI ha così dimostrato un tasso di riacutizzazioni moderate e severe significativamente più basso rispetto alla duplice terapia con FF/VI e UMEC/VI.
I pazienti trattati con UMEC/FF/VI hanno avuto un tasso annuo di severe riacutizzazioni durante il trattamento di 0,13, coloro che assumevano FF/VI di 0,15 (95% CI, 0,76-1,01; 13% differenza; p = 0,06) e i pazienti che usavano UMEC/VI 0,19 (95% CI, 0,56-0,78; 34% differenza; p < 0,001). Il tasso di riacutizzazioni è risultato significativamente più basso con UMEC/FF/VI rispetto a UMEC/VI, ma non statisticamente rilevante confrontando la triplice terapia con FF/VI [18].

Tabella II. Criteri di inclusione degli studi FULFIL e IMPACT [17,18].

Età ≥ 40 anni
FEV_1 < 50% del teorico post-broncodilatatore e FEV1/FVC < 0,7 entro 30 minuti dopo quattro *puff* (4 ×100 μg) di salbutamolo pMDI una storia documentata di almeno una riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti lo *screening* oppure FEV_1 ≥ 50 ≤ 80% una storia documentata di almeno due riacutizzazioni moderate o di una riacutizzazione severa nei 12 mesi precedenti lo *screening*
I pazienti continuano ad assumere i loro farmaci durante il periodo di 2 settimane di *run-in*, che potevano includere: LABA, LAMA, ICS da soli o in combinazione
Punteggio CAT ≥ 10
I pazienti dovevano essere in trattamento regolare quotidiano per la BPCO per più di tre mesi

Nuova opzione terapeutica e nuove evidenze sul ruolo della triplice terapia: inalatore

La triplice terapia budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato (BGF) è stata proposta in un nuovo inalatore, che dispone di una nuova tecnologia di rilascio in co-sospensione. Tale modalità inalatoria innovativa facilita l'uso di diversi farmaci in un singolo inalatore MDI, che fornisce una *performance* dell'aerosol costante ed assicura una consistente deposizione polmonare [19].
La tecnologia di somministrazione in co-sospensione è un approccio di formulazione MDI in cui i cristalli di farmaco sono co-sospesi con particelle porose di fosfolipidi [20]. Poiché i fosfolipidi sono un componente endogeno del surfattante polmonare, sono biocompatibili e ben tollerati dalle vie aeree quando utilizzati per la

somministrazione di farmaci per via inalatoria. Le particelle porose hanno una nanostruttura in schiuma che facilita l'aerosol e una superficie ondulata anfifilica che consente legami duraturi tra i cristalli del farmaco e le particelle, che persistono anche dopo l'attivazione del dispositivo [20]. Le particelle porose si dissolvono quando raggiungono le vie aeree, rilasciando il farmaco nella superficie della mucosa, essendo composte da fosfolipidi e da cloruro di calcio, entrambi composti naturalmente presenti nei polmoni [19,20].

La tecnologia di somministrazione in co-sospensione utilizzata nell'inalatore Aerosphere è stata progettata per l'uso con diversi farmaci e combinazioni di farmaci (monoterapie, terapie doppie e terapie triple), a una gamma di dosi per la terapia inalatoria. È stato dimostrato che le combinazioni a dose fissa doppia e tripla formulate utilizzando questa tecnologia forniscono frazione delle particelle fini (FPF), Diametro Aerodinamico di Massa (MMAD) e distribuzioni granulometriche simili di tutti i componenti all'interno degli inalatori combinati [20]. I potenziali benefici clinici di questi progressi tecnici nella formulazione MDI sono riassunti di seguito [21]:

- i componenti delle diverse combinazioni sono rilasciati in tutte le regioni polmonari in dose consistente;
- la *performance* del *device* è stabile con diversi flussi inspiratori;
- i pazienti ricevono una consistente dose del farmaco anche con variazioni giornaliere del proprio flusso inspiratorio;
- i pazienti ricevono una consistente dose del farmaco anche con una tecnica inalatoria sub-ottimale;
- la dimensione ottimale delle particelle consente la deposizione nelle grandi e nelle piccole vie aeree.

Trial clinici con triplice terapia budesonide/glicopirrolato/formoterolo

Lo studio di fase III KRONOS [22] ha reclutato pazienti sintomatici (punteggio al COPD Assessment Test ≥ 10) con BPCO di grado moderato-severo non necessariamente soggetti ad un episodio di riacutizzazione di malattia nell'anno precedente l'inizio del *trial*.

Nello studio KRONOS i pazienti, dopo il periodo di *run-in*, sono stati suddivisi in tre bracci di trattamento:

- triplice terapia con budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato con inalatore pre-dosato (BGF) 320/18/9,6 μg;
- duplice terapia con glicopirrolato/formoterolo fumarato con inalatore pre-dosato (GFF) 18/9,6 μg;
- duplice terapia con budesonide/formoterolo fumarato con inalatore pre-dosato (BFF) 320/9,6 μg;
- duplice terapia con budesonide/formoterolo fumarato in aperto, con il classico inalatore in polvere 400/12 μg (BUD/FORM).

I pazienti sono stati valutati per quanto riguarda i sintomi, il numero delle riacutizzazioni e la funzionalità respiratoria. In particolare è stato valutato l'effetto broncodilatante dopo 4 ore dalla somministrazione (AUC_{0-4}) del FEV_1. Lo studio ha incluso pazienti prevalentemente sintomatici, senza una necessaria storia di riacutizzazioni nell'anno precedente (Tab. III). Infatti, il 74% (1.411/1.896) dei pazienti del *trial* non riferiva riacutizzazioni precedenti e solo il 7% riportava più di due riacutizzazioni da moderate a severe. Nelle 24 settimane di osservazione, BGF ha migliorato in modo significativo il FEV_1 AUC_{0-4} nei confronti di BFF (differenza di 104 ml, 95% CI 77-131, $p < 0001$) e di BUD/FOR (91 ml, 64-117, $p < 0,0001$). La variazione dei valori basali del FEV_1 misurato prima della somministrazione del farmaco nelle 24 settimane migliora significativamente con BGF rispetto a GFF (22 mL, 4-39 mL; $p = 0,0139$) e a BFF (74 mL, 52-95 mL; $p < 0,001$).

Correlando i dati di funzionalità respiratoria con i valori della conta eosinofilica ematica, si evidenzia che i miglioramenti del FEV_1 del mattino pre-dose di BGF rispetto a GFF sono più evidenti in coloro che presentano più di 150 cellule/mm^3.

Data la proporzione elevata di pazienti reclutati nel *trial*

Tabella III. Criteri di inclusione studi KRONOS e ETHOS [22,24].

Studio KRONOS
Età 40-80 anni
Pazienti sintomatici (punteggio ≥ 10 nel COPD Assessment Test)
In trattamento con almeno due farmaci inalatori di mantenimento allo *screening*
FEV_1 post-broncodilatatore 25-85% del valore teorico
Storia di fumo di almeno 10 *pack-years*
Non richiesta storia di riacutizzazioni nell'anno precedente
Studio ETHOS
Età 40-80 anni
Pazienti sintomatici (punteggio ≥ 10 nel COPD Assessment Test)
In trattamento con almeno due farmaci inalatori di mantenimento allo *screening*
FEV_1 post-broncodilatatore 25-65% del valore teorico
Storia di fumo di almeno 10 *pack-years*
Storia documentata di almeno una riacutizzazione moderata o severa (nel caso di $FEV_1 < 50\%$ del teorico)
Storia documentata di almeno due riacutizzazioni moderate e severe (nel caso di $FEV_1 \geq 50\%$ del valore teorico) nell'anno precedente lo *screening*

senza episodi di esacerbazione pregressa di malattia, è stata condotta un'analisi *post-hoc* per verificare se i benefici del trattamento sui tassi di riacutizzazione osservati nella popolazione complessiva dello studio fossero guidati dal piccolo sottogruppo di pazienti inclusi nel *trial* che avevano riportato almeno un episodio di riacutizzazione nel corso dell'anno precedente, oppure se quanto osservato valesse anche per i pazienti senza episodi pregressi di riacutizzazione [23]. L'analisi ha evidenziato come BGF abbia ridotto i tassi di riacutizzazione vs. GFF sia nel sottogruppo con riacutizzazione pregressa (58%; p = 0,0003) che in quello senza esacerbazione pregressa (48%; p = 0,0001). L'entità della riduzione dei tassi di riacutizzazione è risultata generalmente sovrapponibile tra i sottogruppi per BGF vs. BFF e BUD/FORM. Nei sottogruppi di pazienti con storia pregressa di esacerbazione di malattia, il rischio, durante il trattamento, del tempo alla prima riacutizzazione è risultato più basso con BGF vs. GFF (p = 0,0022) e BFF (p = 0,011). Inoltre, l'entità della riduzione dei tassi di riacutizzazione per BGF vs. GFF è aumentata con la conta degli eosinofili.

Lo studio clinico ETHOS [24] ha incluso pazienti affetti da BPCO, in un ampio spettro di gravità dell'ostruzione bronchiale, sintomatici con una storia documentata di almeno una riacutizzazione, nonostante trattamento regolare con almeno duplice terapia (Tab. III). I pazienti sono stati suddivisi in quattro bracci di trattamento:

- triplice terapia con budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato con inalatore pre-dosato (BGF) 320/18/9,6 μg;
- triplice terapia con budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato con inalatore pre-dosato (BGF) 160/18/9,6 μg;
- duplice terapia con glicopirrolato/formoterolo fumarato 18/9,6 μg (GLY/FORM);
- duplici terapie con budesonide/formoterolo fumarato 320/9,6 μg (BUD/FORM).

I risultati di questo studio di fase III dimostrano come la triplice terapia budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato, somministrata tramite *device* Aerosphere, abbia ridotto in maniera statisticamente significativa il tasso di riacutizzazioni moderate o gravi rispetto alle terapie a duplice combinazione in pazienti affetti da BPCO da moderata a molto grave. La combinazione budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato 320 ha registrato, rispettivamente, una riduzione del 24% (p < 0,001) e del 13% (p = 0,003) del tasso di riacutizzazioni rispetto alla combinazione glicopirrolato/formoterolo fumarato e alla combinazione budesonide/formoterolo fumarato (Fig. 1). Il tasso annuale di riacutizzazioni è risultato anche con la triplice terapia a dosaggio steroideo più basso (budesonide 160 μg) rispetto a glicopirrolato/formoterolo (25% di riduzioni, p < 0,001) o budesonide/formoterolo (14% di riduzione, p = 0,002). Entrambe le triplici terapie hanno significativamente prolungato il tempo alla prima riacutizzazione moderata o severa, confrontate con le due duplici terapie.

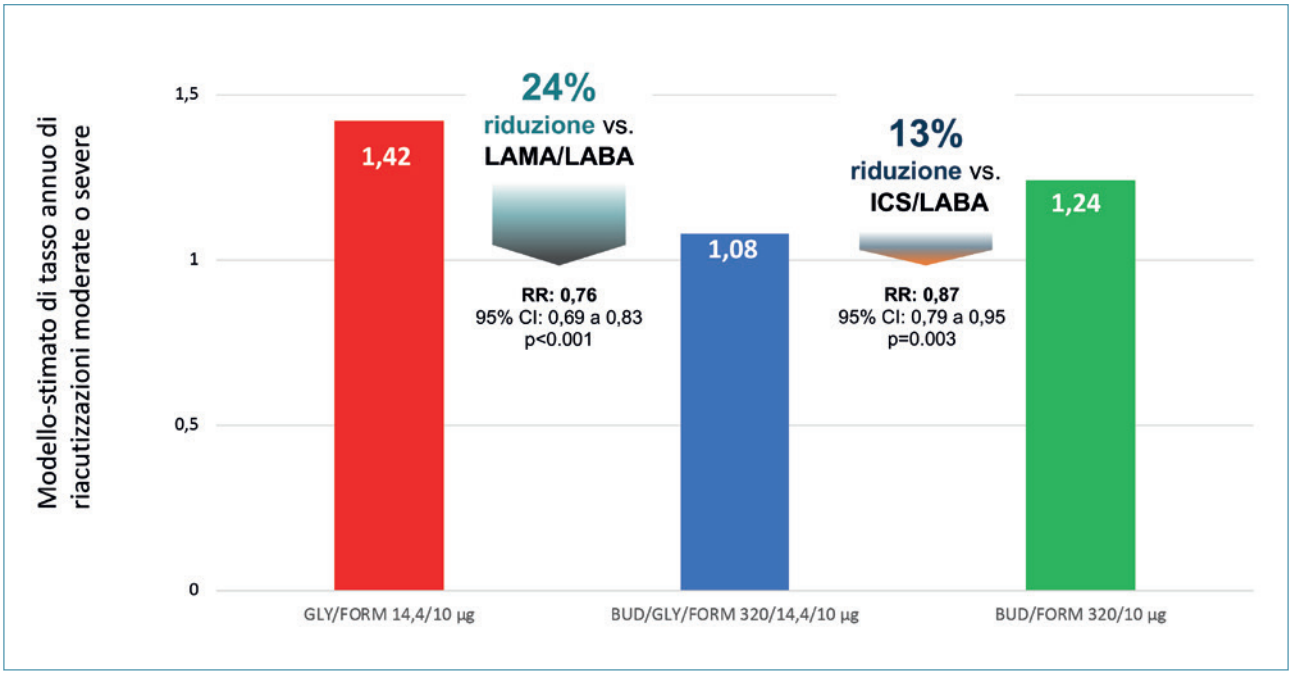

Figura 1. Riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate o severe con BUD/GLY/FORM rispetto alle duplici terapie: studio ETHOS, 52 settimane di trattamento [24].

Tollerabilità

Il numero degli eventi avversi complessivi ha una incidenza similare nei diversi gruppi di trattamento, con una percentuale che varia da 19,9 a 21,0%. I più frequenti sono nasofaringiti (10,5%), BPCO (10,4%), infezioni del tratto respiratorio superiore (5,6%). Negli ultimi anni si è a lungo dibattuto sulla possibile insorgenza di polmoniti nei pazienti BPCO trattati con steroidi sistemici. In questo studio l'incidenza delle polmoniti varia da 3,5 a 4,5% nei gruppi di trattamento che sono stati trattati con steroidi inalatori (41,3-57,7 di eventi ogni 1.000 partecipanti/anno) e 2,3% nel gruppo trattato con glicopirrolato/formoterolo (2,8 eventi per 1.000 pazienti/anno).

Ma il dato più evidente riguarda uno dei principali *endpoint*, quello secondario prespecificato. La triplice terapia BUD/GLY/FORM ha dimostrato una riduzione del 46% del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto alla combinazione GLY/FORM (*p value* non aggiustato = 0,01) [24].

Impatto sulla mortalità

Il trattamento farmacologico della BPCO è in grado di migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti, ridurre significativamente le riacutizzazioni e può interferire con il declino di funzionalità respiratoria, una delle caratteristiche fondamentali di questa malattia. Rispetto ad altre patologie croniche, come ad esempio il diabete e l'ipertensione arteriosa, non vi erano dati certi riguardanti il possibile miglioramento della mortalità con un trattamento farmacologico regolare. Questo aspetto è particolarmente importante, visto che la BPCO rappresenta globalmente la terza causa di mortalità [25]. Lo studio ETHOS è stato valutato in una successiva analisi [26], visto che nello studio originale mancavano i dati sullo stato vitale di 384 dei 8.509 pazienti arruolati nello studio. Nel *database* rivisto sono stati ottenuti i dati del 99,6% dei pazienti inclusi. Il metodo di analisi *intention-to-treat* ha dimostrato che il rischio di mortalità con BGF 320 era significativamente più basso rispetto a GFF (*hazard ratio* 0,51; 95% confidenza di intervallo 0,33-0,80; p = 0,0035). Non ci sono differenze significative, per quanto riguarda la mortalità, confrontando BGF 320 con BFF, né tra BGF 160 confrontato con i due trattamenti di controllo. Le morti per cause cardiovascolari si sono verificate nel 0,5, 0,8, 1,4 e 0,5% nei gruppi trattati rispettivamente con BGF 320, BGF 160, GFF e BFF. Valutando le cause di mortalità e i risultati del tempo medio dalla riacutizzazione al decesso, si ipotizza un effetto degli ICS che non può essere direttamente correlato agli effetti sulla riduzione delle riacutizzazioni. Nell'analisi finale, il rischio di mortalità con BGF 320 era del 49% più basso rispetto al trattamento con GFF, che era coerente con il 46% di riduzione osservato nel *database* originale [26]. Allo stesso modo, il 28% di riduzione del rischio con BGF 320 vs. BFF era coerente con il 22% di riduzione del rischio nel lavoro originale. Il dato interessante riguarda il beneficio di BGF 320 nei confronti di GFF in tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dall'anamnesi delle precedenti riacutizzazioni (moderate o severe) e dai valori di funzione respiratoria, considerando il FEV_1 post-broncodilatazione, peraltro con un effetto più evidente in coloro che hanno due o più riacutizzazioni nell'anno precedente o con un FEV_1 post-broncodilatazione > 50% del teorico.

Conclusioni

La BPCO è una patologia ad elevato impatto sulla qualità di vita dei pazienti. La terapia farmacologica ha dimostrato che non si tratta solamente di un approccio per migliorare la sintomatologia, visto che il trattamento regolare è in grado non solo di migliorare la dispnea, ma anche di ridurre il declino di funzionalità respiratoria e il numero delle riacutizzazioni. Il documento GOLD prevede un approccio graduale, utilizzando sostanzialmente tre classi farmacologiche: LABA, LAMA e ICS. Nel caso non vi sia un buon controllo dei sintomi e/o delle riacutizzazioni dopo un primo approccio con una terapia di combinazione, la triplice terapia LABA/LAMA/ICS in un unico inalatore rappresenta una importante opportunità terapeutica.

La triplice terapia con budesonide/glicopirrolato/formoterolo fumarato è stata recentemente proposta con un innovativo inalatore. I risultati di due importanti *trial* hanno dimostrato che questa nuova triplice terapia è in grado di ridurre in modo significativo il numero delle riacutizzazioni rispetto alle altre opzioni terapeutiche previste dal documento GOLD (ICS/LABA oppure LABA/LAMA). L'aspetto di grande interesse riguarda l'impatto sulla mortalità. La triplice terapia con il dosaggio steroideo di budesonide più elevato ha dimostrato, infatti, di ridurre in modo significativo il rischio di mortalità. Questo aspetto, da confermare in *trial* disegnati per la verifica della mortalità come *outcome* primario, potrebbe aprire nuovi scenari al trattamento farmacologico della BPCO, e soprattutto dare maggiore consistenza. Il passaggio da una terapia sintomatica, come veniva considerata sino a qualche anno fa, ad una terapia che riduce le riacutizzazioni e migliora la mortalità è cruciale anche per migliorare l'aderenza ma soprattutto la considerazione nei confronti della malattia. Negli studi con la triplice terapia, si conferma il ruolo degli ICS nella possibile riduzione della malattia, con diversi meccanismi [27] (Fig. 2), che sono in parte meccanici e in parte anti-

Figura 2. Potenziali meccanismi degli ICS sulla riduzione della mortalità [26,27].

infiammatori sistemici. La riduzione dell'iperinflazione, delle riacutizzazioni e dell'infiammazione sistemica forniscono concreti elementi per confidare su una possibile riduzione della mortalità, da confermare in prossimi studi con questo obiettivo come *outcome* primario.

Bibliografia

1 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. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:557-582. https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP

2 Agusti A, Vogelmeir C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020;319:L879-L883. https://doi.org/10.1152/ajplung.00429.2020

3 van der Schans S, Goossens LMA, Boland MRS, et al. Systematic review and quality appraisal of cost-effectiveness analyses of pharmacologic maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: methodological considerations and recommendations. Pharmacoeconomics 2017;35:43-63. https://doi.org/10.1007/s40273-016-0448-2

4 Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. Eur Respir Rev 2010;19:113-118. https://doi.org/10.1183/09059180.00002610

5 Celli BR. Pharmacological therapy of COPD: reasons for optimism. Chest 2018;154:1404-1415. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.005

6 Calzetta L, Di Marco F, Blasi F, et al. Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical outcomes in COPD: a network meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2019;59:101855. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101855

7 Dong Y-H, Hsu C-L, Li Y-Y, et al. Bronchodilators use in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1769-1779. https://doi.org/10.2147/COPD.S86198

8 Karakiulakis G, Roth M. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. Mediators Inflamm 2012;2012:409580. https://doi.org/10.1155/2012/409580

9 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall 1995.

10 Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. Eur J Pharmacol 2015;761:168-173. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.020

11 Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2018;12:CD012620. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2

12 Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:2587-2601. https://doi.org/10.2147/COPD.S172240

13 Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta2 -agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD003794.

14 Singh D, Papi A, Corradi M. Single inhaler therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet 2016;388:963-973. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X

15 Vestbo J, Papi A, Corradi M. Single inhaler extrafine triple therapy versus long acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919-1929. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5

16 Papi A, Vestbo J, Fabbri L. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:1076-1084. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X

17 Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Care Med 2017;196:438-446. https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC

[18] Lipson DA, Barnahart F, Brealey N, et al.; IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;378:1671-1680. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901

[19] Taylor G, Warren S, Dwivedi S, et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. Eur J Pharm Sci 2018;111:450-457. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.026

[20] Vehring R, Lechuga-Ballesteros D, Joshi V, et al. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. Langmuir 2012;28:15015-15023. https://doi.org/10.1021/la302281n

[21] Usmani OS, Roche N, Kenkins M, et al. Consistent pulmonary drug delivery with whole lung deposition using the aerosphere inhaler: a review of the evidence. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:113-124. https://doi.org/10.2147/COPD.S274846

[22] Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6:747-758. http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8

[23] Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, et al. Busesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler improves exacerbation outcomes in patients with COPD without a recent exacerbation history: a subgroup analysis of KRONOS. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:179-189. https://doi.org/10.2147/COPD.S286087

[24] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al.; for the ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med 2020;383:35-48. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046

[25] World Health Organization. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region 2000-2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2018 (updated 2019 Apr 11). Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

[26] Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553-564. https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC

[27] Janson C. Treatment with inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis 2020;12:1561-1569. https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.51