

Il ruolo del tiotropio nella terapia dell'asma

Tiotropium: the role in asthma therapy

Riassunto

Nonostante il progresso in attenzioni e terapie per la gestione dell'asma, una delle sfide più difficili per lo pneumologo rimane l'alta percentuale di patologia non controllata (sintomi diurni, utilizzo di farmaci al bisogno, riduzione delle attività, risvegli notturni). I pazienti asmatici presentano un incremento del tono broncomotore e dell'ipersecrezione bronchiale verosimilmente da aumento dell'attività colinergica, con broncocostrizione e mucosecrezione. L'acetilcolina, inoltre, esercita un effetto infiammatorio attraverso attività chemiotattica nei confronti di cellule infiammatorie e conseguente rilascio di mediatori (citochine). I *Long Acting Muscarinic Antagonists* (LAMAs) come il tiotropio, già capisaldi nella terapia della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), con alta selettività e bassa dissociazione dai recettori M3 rispetto agli M2, hanno caratteristiche potenzialmente utili nell'asma: 1) proprietà broncodilatatrici ed antinfiammatorie attraverso l'inibizione delle attività chemiotattiche, della migrazione dei neutrofili alveolari, della sintesi di citochine e leucotrieni, e 2) attività anti-rimodellamento attraverso l'inibizione dell'ipertrofia delle ghiandole mucose e la riduzione del numero di *goblet cells* MUC5AC positive. Tiotropio Respimat® nell'asma, in aggiunta a ICS (*Inhaled Corticosteroids*) e LABA (*Long Acting β_2 Agonists*), determina: miglioramento nella funzionalità respiratoria e nel controllo dei sintomi; riduzione del rischio di gravi esacerbazioni e di peggioramento dell'asma. Risultati ottenuti con un profilo di sicurezza comparabile al placebo. Peraltro il tiotropio risulta efficace indipendentemente da caratteristiche demografiche di base, BMI, fenotipi, altri farmaci utilizzati e stato allergico. Differenze nella risposta tra differenti gruppi di pazienti possono dipendere dall'eterogeneità fenotipica dell'asma, complicata in alcuni casi dall'*overlap* Asma-BPCO. Sottogruppi più responsivi al tiotropio *Soft Mist Inhaler* (SMI) parrebbero essere i pazienti più anziani, intolleranti ai β_2 -agonisti, con asma notturno, asma cronico e ostruzione fissa delle vie aeree con diagnosi di vecchia data. In sintesi le linee guida GINA 2016 propongono tiotropio SMI come trattamento in aggiunta in pazienti non controllati (esacerbazioni) negli step terapeutici 4 e 5.

Summary

Despite the increase of attention and drugs for asthma management in the last years one of the most difficult challenges for the pulmonologist is the high percentage of uncontrolled disease (daytime symptoms, need for rescue medication, activity limitation, nocturnal awakening). Patients with asthma could have increased bronchial smooth muscle tone and mucus hypersecretion, possibly as a result of elevated cholinergic activity, with consequent effects on bronchoconstriction and mucus secretion. Moreover, acetylcholine exerts an inflammatory effect by inducing attraction and survival of inflammatory cells, with subsequent cytokine release. Long Acting Muscarinic Antagonists (LAMAs) used for COPD treatment, as well as tiotropium, with higher selectivity and lower dissociation for M3 than for M2 receptors, have 1) bronchodilator and anti-inflammatory properties by inhibition of neutrophil chemotactic activity, migration of alveolar neutrophils, cytokines and leukotriene B4 synthesis, as well as 2) antiremodeling effects by inhibiting mucus gland hypertrophy and decreasing in MUC5AC-positive goblet cell number. Tiotropium Respimat® in asthma added on to at least ICS (Inhaled Corticosteroids) e LABA (Long Acting β_2 -Agonists) resulted in improvement in lung function and asthma control and risk reduction for severe asthma exacerbation and asthma worsening, with a safety profile comparable to placebo. It is effective independently from baseline demographics, BMI, disease characteristics and other medication for allergic status. Differences in responsiveness to anticholinergics between different patient groups illustrate the heterogeneous nature of asthma, which is further compounded in some cases by the overlap between asthma and COPD. Subgroups more likely to respond better to tiotropium Soft Mist Inhaler (SMI) may be older patients, intolerant to β_2 -agonists, with nocturnal asthma, with chronic asthma and concurrent fixed airway obstruction, with intrinsic asthma, and with a longer duration of asthma. Finally, GINA guidelines propose tiotropium SMI as an add-on treatment for patients with exacerbations in therapeutic step 4 and 5.



Maria D'Amato¹ (foto)
Paolo Solidoro²
Maurizia Lanza^{1,3}
Carolina Vitale⁴
Antonio Molino¹
Filippo Patrucco²
Gennaro D'Amato⁵

¹ Università di Napoli Federico II, Scuola di Specializzazione in Malattie Respiratorie; ² Università di Torino, SCDU Pneumologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Molinette; ³ Seconda Divisione di Pneumologia, Ospedale di Alta Specializzazione "V. Monaldi"; ⁴ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno; ⁵ Divisione di Malattie Respiratorie ed Allergiche, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Ospedale di Alta Specializzazione "A. Cardarelli", Napoli

Parole chiave

Broncodilatatori anticolinergici • Tiotropio • Anticolinergici ed asma bronchiale • Asma grave • Terapia dell'asma • Air trapping in asma

Key words

Anticholinergic bronchodilators • Tiotropium • Anticholinergics and bronchial asthma • Severe asthma • Asthma treatment • Air trapping in asthma

Ricevuto il 6-3-2017.

Accettato il 18-3-2017.

Introduzione

L'asma bronchiale non è un'unica malattia, bensì un complesso di varie sindromi distinte, definibili fenotipi, che costituiscono il risultato dell'interazione con l'ambiente del substrato genetico, il quale governa l'espressione biologica e clinica dell'iperreattività bronchiale¹.

L'asma bronchiale è un complesso di sindromi cliniche prodotte dall'interazione con l'ambiente del substrato genetico, che governa l'espressione biologica e clinica dell'iperreattività bronchiale.

I fenotipi asmatici non sempre sono facilmente identificabili dal punto di vista eziopatogenetico ed appaiono tuttora scarsamente caratterizzati i meccanismi biopatologici e fisiopatologici che contribuiscono alla loro comparsa. La terapia dell'asma deve essere finalizzata al controllo continuo della flogosi e dell'ostruzione che con la loro ricorrenza più o meno frequente potrebbero indurre un danno irreversibile (rimodellamento) della funzione polmonare.

La terapia dell'asma deve essere finalizzata al controllo continuo della flogosi e dell'ostruzione che potrebbero indurre un danno irreversibile della funzione polmonare.

Attualmente, i corticosteroidi per via inalatoria (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) costituiscono la terapia di prima linea per la gestione dell'asma persistente. La terapia viene abitualmente intensificata aumentando la dose di ICS e/o con l'aggiunta di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione (*Long Acting β_2 -Agonists*, LABA). L'utilizzo di antileucotrieni o di teofillina a lento rilascio, aggiunti a ICS a basso dosaggio, rappresentano ulteriori alternative terapeutiche per la gestione di questi pazienti^{1,2}. Nonostante l'ampia gamma di scelte terapeutiche, almeno il 40% dei pazienti con asma non risulta essere sufficientemente controllato³. Per tali pazienti si ricorre spesso ad una più alta titolazione degli ICS, all'utilizzo di corticosteroidi sistemici e alla terapia biologica con anticorpi anti-immunoglobulina E (omalizumab) negli asmatici con substrato patogenetico di tipo atopico, con sensibilizzazione ad allergeni perenni e con una determinata concentrazione ematica di IgE⁴. È importante individuare fattori di rischio associati sui quali attuare una prevenzione di tipo primario (rinite allergica, malattia da reflusso gastro-esofageo, disfunzione psicologica, fumo, obesità), ma anche il controllo dell'aderenza alla terapia e la corretta esecuzione della tecnica inalatoria^{5,6}. Nuove terapie farmacologiche emergono sullo scenario del trattamento della patologia asmatica atte a ottenerne un maggiore controllo⁷. Queste includono l'uso di anticolinergici a lunga durata d'azione (*Long Acting Muscarinic Antagonists*, LAMA), di antagonisti del recet-

tore delle prostaglandine D2 CRTH2⁸, di inibitori della fosfodisterasi 4⁹, e di antagonisti della proteina attivante la 5-lipossigenasi e l'utilizzo di nuovi anticorpi monoclonali come lebrikizumab¹⁰ e mepolizumab¹¹ il cui target è rappresentato, rispettivamente, dall'interleuchina 13 e 5, nei soggetti con ipereosinofilia. In questo complesso scenario vi è una sempre maggiore evidenza che l'uso di anticolinergici o agenti antimuscarinici possa avere un ruolo significativo come *add-on therapy* nella gestione dell'asma. Fumo o vapori di piante medicinali contenenti alcaloidi anticolinergici (atropina e scopolamina)¹² sono stati ampiamente utilizzati fino al secolo scorso, quando poi sono emersi i più sicuri ed efficaci analoghi sintetici dell'atropina, ipratropio, ossitropio, e tiotropio¹³. Il tiotropio è un farmaco anticolinergico, definibile come broncodilatatore LAMA. Gli anticolinergici sono usati primariamente nel trattamento della BPCO, ma negli anni recenti è aumentato l'interesse dei LAMA nella terapia dell'asma non controllato in modo ottimale dai corticosteroidi inalatori e dai LABA¹⁴.

Gli anticolinergici sono indicati nel trattamento della BPCO, ma in anni recenti è aumentato l'interesse sui LAMA nella terapia dell'asma non controllato in aggiunta ai corticosteroidi inalatori ed ai LABA.

L'utilizzo di anticolinergici a breve durata d'azione, come ipratropio bromuro ed ossitropio bromuro, non aveva dimostrato una maggiore efficacia terapeutica rispetto ai β_2 -agonisti a breve durata d'azione (salbutamolo) nella gestione della fase acuta¹⁵. Recenti studi hanno dimostrato come l'impiego a lungo termine di tiotropio Respimat® in combinazione con salmeterolo e con una dose dimezzata di fluticasone propionato in soggetti maschi, asmatici, determini broncodilatazione e favorisca una protezione per più di 48 ore dalla broncoostruzione indotta da metacolina¹⁵. Altri due studi di fase II e III con tiotropio, come terapia aggiuntiva a quella prevista dalle linee guida per la corretta gestione dell'asma, si sono conclusi e hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare e una riduzione del rischio di riacutizzazioni nei pazienti con asma non controllato nonostante l'uso di ICS o ICS più un LABA^{16,17}.

Questa revisione della letteratura è finalizzata all'analisi dei meccanismi e del rationale per l'uso clinico di farmaci anticolinergici come terapia aggiuntiva in asma.

Meccanismi potenzialmente terapeutici dei LAMA nell'asma

I meccanismi attraverso cui i LAMA possono agire nell'asma sono diversi: inducono broncodilatazione o

inibiscono la broncocostrizione mediata dal sistema colinergico, inibiscono l'ipertrofia della muscolatura liscia delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale (caratteristica dell'asma cronico), riducono la secrezione mucosa mediata dal sistema colinergico, inibiscono l'iperplasia delle *goblet cells* e l'ipertrofia delle ghiandole mucose¹⁸.

I LAMA inducono broncodilatazione o inibiscono la broncocostrizione, inibiscono l'ipertrofia della muscolatura liscia delle vie aeree, l'iperreattività bronchiale, l'iperplasia delle *goblet cells* e l'ipertrofia delle ghiandole mucose, riducendo la secrezione mucosa.

Inoltre modulano in senso inibente le risposte leucocitarie nelle basse vie aeree così come l'espressione genetica proinfiammatoria della muscolatura liscia delle vie aeree e dell'epitelio bronchiale. Attraverso questi multipli meccanismi che si oppongono a fattori determinanti l'ostruzione bronchiale i LAMA possono alleviare il carico degli ICS e dei loro effetti collaterali, migliorando la qualità di vita nei pazienti asmatici¹⁹.

L'attività colinergica nell'asma

La sintomatologia asmatica è legata a molteplici meccanismi che sono manifestazione clinica dell'infiammazione cronica delle vie aeree e dell'iperattività bronchiale²⁰. Sebbene non esista un singolo meccanismo in grado di spiegare l'innescarsi degli eventi che determinano l'instaurarsi della sintomatologia, la contrazione della muscolatura liscia bronchiale è di sicuro la causa primaria dell'ostruzione reversibile che definisce la patologia asmatica. Il grado e l'entità della contrazione della muscolatura liscia bronchiale è il risultato dell'attività del sistema nervoso autonomo^{21 22}. I pazienti affetti da asma sembrerebbero avere un aumento del tono della muscolatura liscia e vi sono prove che questo sia il risultato di una maggiore attività basale colinergica²³. È stato ipotizzato che i mediatori infiammatori delle vie aeree locali iperespressi nei pazienti asmatici possano avere un ruolo nell'indurre un aumento delle attività afferenti ed un'aumentata risposta riflessa del sistema nervoso autonomo, risultante in un aumento del tono colinergico. Altri meccanismi proposti in questi pazienti sono: un'anomala espressione dei recettori muscarinici, un aumentato rilascio di acetilcolina in loco e una riduzione, sempre locale, di neuromodulatori il cui compito sarebbe quello di attenuare la neurotrasmissione colinergica^{24 25}. Resta comunque non chiaro il meccanismo attraverso il quale il tono colinergico induca la broncocostrizione o l'aumento del tono basale muscolare durante le fasi di esacerbazione. È stato anche proposto che l'acetilcolina

stessa possa avere un ruolo di primo piano nel rimodellamento della muscolatura liscia indotto da allergeni. Inoltre la presenza di recettori colinergici sulle ghiandole presenti nella sottomucosa bronchiale, atta anche a regolarne la produzione di secreto, potrebbe avere un ruolo significativo^{24 25}.

Farmacologia del tiotropio

I broncodilatatori anticolinergici sono antagonisti dell'attività parasimpatica ed esercitano i loro effetti sui recettori della muscolatura liscia bronchiale, ma non solo. I recettori colinergici si dividono in due famiglie, recettori nicotinici e muscarinici. Di questi ultimi esistono 3 sottotipi: i recettori M1, ampiamente distribuiti nei gangli del parasimpatico e che stimolano in maniera diretta il rilascio di acetilcolina; i recettori M2, localizzati nelle membrane pregiunzionali delle giunzioni neuromuscolari e che attraverso un *feedback* negativo riducono la trasmissione colinergica; i recettori M3, prevalentemente espressi nelle cellule muscolari lisce dove modulano la contrazione muscolare stessa, ma espressi anche all'interno delle ghiandole della sottomucosa bronchiale regolandone la secrezione mucosa^{26 27}. Per tali motivi è preferibile che i broncodilatatori antimuscarinici abbiano una elevata affinità per i recettori M1 e M3 e una bassa affinità per M2¹². Il tiotropio presenta tali caratteristiche²⁸.

L'aumentato tono colinergico nei pazienti con asma rappresenta il razionale per l'utilizzo di LAMA nella migliore gestione dei sintomi e nella prevenzione delle riesacerbazioni.

L'aumentato tono colinergico nei pazienti con asma rappresenta il razionale per l'utilizzo di LAMA nella migliore gestione dei sintomi e nella prevenzione delle riesacerbazioni, mentre gli anticolinergici a breve durata d'azione non si sono dimostrati ad oggi superiori in termini di efficacia nella risoluzione della broncocostrizione acuta rispetto ai β_2 -agonisti a breve durata d'azione (*Short Acting β_2 -Agonists*, SABA) e il loro utilizzo risulta essere quindi limitato. Vi è un razionale nell'utilizzo di un LAMA associato a un LABA nel trattamento dell'asma^{29 30}. Il simultaneo antagonismo broncocostrittore del parasimpatico associato al rilassamento della muscolatura liscia bronchiale indotto dalla stimolazione adrenergica potrebbe portare ad un miglioramento della strategia farmacologica in quelle forme di asma che nonostante la terapia massimale prevista dalle attuali linee guida non rientrano nella fascia "controlled". Ci sono anche attualmente studi volti ad intercettare, mediante il *timing* corretto di somministrazione di LABA e LAMA, la variabilità circadiana del tono adrenergico e colinergico in modo da ridurre la sintomatologia notturna o diurna a seconda del caso^{31 32}.

Evidenze cliniche dell'utilizzo di antimuscarinici *short e long acting* nell'asma

Nonostante gli anticolinergici a breve durata d'azione risultino essere meno efficaci e rapidi nell'indurre broncodilatazione nell'attacco acuto di asma rispetto ai SABA come il salbutamolo, ci sono dati che suggeriscono che, per l'esacerbazione acuta, l'uso di ipratropio in combinazione con SABA migliora la funzione polmonare in misura maggiore rispetto all'utilizzo del singolo SABA¹⁷⁻³³. In un *trial* randomizzato, doppio cieco, Rodrigo ha dimostrato come alte dosi di ipratropio associato al salbutamolo in un reparto di emergenza, durante un attacco acuto di asma, determinava un miglioramento significativo riguardante il picco di flusso espiratorio e il FEV₁ rispetto a pazienti che ricevevano il solo salbutamolo. Il rischio di ricovero in ospedale è stato del 49% inferiore nel braccio salbutamolo-ipratropio³⁴⁻³⁵.

Tiotropio (*tiotropium bromide*) e asma

L'utilizzo del tiotropio è indicato da più di dieci anni per il trattamento della patologia polmonare ostruttiva cronica, ma attualmente il tiotropio con modalità di erogazione *Soft Mist Inhaler* (SMI) (Respimat®) è stato approvato in studi clinici per asma. Sei studi di fase II e III coinvolgenti oltre 3.500 pazienti hanno dimostrato che il tiotropio SMI non è inferiore rispetto al salmeterolo e si è dimostrato superiore al placebo nei pazienti con asma moderato/grave non controllati da dose bassa/moderata di ICS o da più alte dosi di ICS più LABA³⁶.

Sei studi di fase II e III con oltre 3.500 pazienti hanno dimostrato che il tiotropio SMI non è inferiore al salmeterolo ed è superiore al placebo nell'asma moderato/grave non controllato da dose bassa/moderata di ICS o da più alte dosi di ICS più LABA.

I maggiori benefici che si sono registrati riguardano la funzionalità polmonare e, nei pazienti con asma grave, un aumentato controllo valutato mediante questionari (ACQ-7), e una riduzione del numero di esacerbazioni. Il tiotropio Respimat® può essere considerato un'alternativa all'uso dei LABA nei pazienti con asma lieve/moderato che non riferiscono un adeguato controllo dei sintomi con il solo ICS oppure potrebbe costituire una terapia aggiuntiva nei pazienti con asma grave, non controllato che già assumono ICS e LABA. Kerstjens et al.³⁷ hanno dimostrato che la sommini-

strazione di tiotropio SMI una volta al giorno alla dose di 5 o 10 µg determinava un miglioramento della funzione polmonare, rispetto al placebo, in 107 pazienti con asma grave persistente, scarsamente controllato pur ricevendo già come terapia di base ICS e LABA. Bateman et al., in uno studio di 16 settimane in pazienti che presentavano il tratto omozigote Arg/Arg dell'amminoacido 16 del recettore β₂-adrenergico con asma non controllato e che già ricevevano ICS, hanno dimostrato che la somministrazione di tiotropio a 5 µg una volta al giorno è risultata essere superiore al placebo e non inferiore alla somministrazione bid di salmeterolo alla dose di 50 µg in termini di controllo e di miglioramento della funzionalità polmonare. Il rationale per quest'ultimo studio è stato basato sui suggerimenti che il profilo degli eventi avversi dei β₂-agonisti è maggiore e l'efficacia inferiore nei pazienti con la mutazione B16-Arg/Arg³⁸⁻³⁹. Dati derivanti da studi di fase III sull'utilizzo di anticolinergici a lunga durata d'azione sono stati pubblicati da Kerstjens et al. nel 2012. In 912 pazienti con asma non controllato, nonostante l'uso di ICS ad alte dosi e LABA, la somministrazione di 5 µg di tiotropio una volta al giorno ha determinato la riduzione in modo significativo del numero di esacerbazioni e miglioramenti della funzionalità respiratoria rispetto al placebo⁴⁰.

In 912 pazienti con asma non controllato da ICS ad alte dosi e LABA, 5 µg di tiotropio uid hanno determinato una riduzione significativa delle esacerbazioni rispetto al placebo con miglioramenti significativi nella funzionalità respiratoria.

Un altro studio di fase III riguardante 2.103 pazienti con asma non controllato ha utilizzato tiotropio Respimat® al dosaggio di 2,5 µg e 5 µg somministrato in pazienti riceventi ICS a medio dosaggio (400-800 µg budesonide o equivalente) e lo ha comparato al braccio ricevente salmeterolo 50 µg/bid. Anche qui sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità polmonare e della qualità di vita valutata con l'ACQ 7 rispetto a placebo simili al gruppo ricevente salmeterolo¹⁸⁻³⁸. Price et al.¹⁸ hanno analizzato ed esaminato gli effetti clinici riguardanti l'aggiunta terapeutica del tiotropio in un gruppo eterogeneo di oltre 2.000 pazienti asmatici trattati in UK secondo le vigenti linee guida. Tale popolazione asmatica era in trattamento regolare con ICS (83%), con LABA (68%) e con entrambi (67%) con scarso controllo della patologia asmatica. In questi pazienti è stato possibile stabilire come l'aggiunta di tiotropio Respimat® al trattamento precedente abbia determinato una diminuzione in riacutizzazioni e in altri eventi respiratori acuti (in particolare, una riduzione di prescrizioni di antibiotici per le infezioni del tratto respiratorio inferiore) confrontando l'anno precedente con l'anno successivo all'introduzione del tiotropio nella terapia di fondo dei pazienti.

Tiotropio Respimat® si è dimostrato in grado di migliorare il controllo dell'asma nella routine della pratica clinica; la percentuale di pazienti con almeno una riacutizzazione è diminuita dal 37% al 27% ($p < 0,001$) e la percentuale avente almeno un evento respiratorio acuto è scesa dal 58% al 47% ($p < 0,001$).

Tiotropio Respimat® si è dimostrato in grado di migliorare il controllo dell'asma nella routine della pratica clinica.

Kerstjens et al.⁴¹ hanno dimostrato come l'utilizzo una volta al giorno del tiotropio aggiunto al medio dosaggio di corticosteroidi per via inalatoria riduca l'ostruzione delle vie aeree e migliori il controllo dell'asma in pazienti con asma moderato sintomatico. Modelli di risposta con entrambe le dosi tiotropio (2,5 µg e 5 µg) erano simili a quelli di salmeterolo (50 µg/bid), e tutti i composti attivi avevano buona sicurezza e tollerabilità, ribadendo come notoriamente il tiotropio sia, oltre che una valida alternativa al salmeterolo, un broncodilatatore sicuro ed efficace in questa popolazione di pazienti.

Quale paziente?

Dati provenienti dai lavori di farmacologia clinica e dalla *real life*, recepiti dalle ultime linee guida GINA²⁰ suggeriscono l'uso del tiotropio Respimat® nei pazienti che non riescono a mantenere il controllo della sintomatologia asmatica nonostante l'utilizzo di ICS e LABA^{18 37 38}. L'aggiunta di un anticolinergico a lunga durata d'azione, in pazienti che già assumono ICS e LABA in combinazione, potrebbe rappresentare una valida alternativa all'aumento del dosaggio degli ICS o all'aggiunta di un antileucotrieno o di un corticosteroide per via orale.

L'associazione di un anticolinergico a lunga durata d'azione a ICS e LABA in combinazione potrebbe rappresentare una valida alternativa all'aumento posologico degli ICS o all'aggiunta di un antileucotrieno o di un corticosteroide orale.

Non è ancora concordemente dimostrato dalla letteratura se il LAMA possa essere un'alternativa al LABA, sebbene sia stato dimostrato che il tiotropio Respimat® nell'asma, aggiunto in terapia a ICS a medio dosaggio sia in grado di migliorare la funzionalità polmonare e la qualità di vita (ACQ-7) in modo comparabile al salmeterolo^{17 41}. Pertanto nei pazienti in cui i LABA non sono tollerati o in cui il dosaggio debba essere ridotto potrebbe costituire una valida alternativa in *add on*^{16 42}. Peters et al.⁴³ hanno studiato in 210 pazienti l'effetto dell'aggiunta del tiotropio agli ICS rispetto al raddoppio del dosaggio degli ICS o all'aggiunta

del salmeterolo (TALC study). Il tiotropio Respimat® si associava a significativo miglioramento del FEV₁ pre-broncodilatatore, della misura del picco di flusso mattutino, dei sintomi e dei giorni con asma controllato rispetto al raddoppio del dosaggio di ICS. L'effetto dell'aggiunta del tiotropio Respimat® nel migliorare tutti gli *outcome* considerati non si è dimostrata inferiore a quella del salmeterolo e anche superiore a quest'ultimo in termini di aumento del FEV₁ pre-broncodilatatore. Da un punto di vista strettamente fisiopatologico gli antimuscarinici potrebbero poi rappresentare un ottimo strumento di controllo per quelle forme di asma non controllato da ICS/LABA, notturno, in cui il tono colinergico costituisce verosimilmente l'attore principale.

In sintesi in base ai dati attualmente disponibili il miglioramento della funzionalità polmonare e la riduzione del numero di riacutizzazioni registrate negli studi dove il tiotropio è stato aggiunto a terapie che prevedevano ICS o ICS e LABA, potrebbero tradursi in benefici clinicamente rilevanti per tutti quei pazienti non controllati dalle attuali terapie farmacologiche raccomandate dalle linee guida⁴⁴.

Le evidenze sull'impiego del tiotropio Respimat® sono state avallate dalle linee guida GINA inserendolo quale primo LAMA utilizzabile per il trattamento dell'asma.

Le evidenze sull'impiego del tiotropio Respimat® sono state avallate dalle linee guida GINA inserendolo quale primo LAMA utilizzabile per il trattamento dell'asma²⁰ (Fig. 1).

Tiotropio e ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome)

Magnussen et al.⁴⁵ hanno dimostrato, in uno studio della durata di 12 settimane che ha visto l'arruolamento di 472 pazienti affetti da BPCO associata ad asma (età media 60 anni, FEV₁ = 53% predetto), come il tiotropio somministrato in aggiunta alla terapia già in uso determinasse un significativo miglioramento del FEV₁ e dell'FVC. Nei lavori di Magnussen et al. e di Kejlstein et al.^{37 45} il tiotropio veniva somministrato in aggiunta alla terapia usuale ed in molti casi all'associazione LABA/ICS dimostrando così che la doppia broncodilatazione possa rivelarsi particolarmente utile nei pazienti in cui persiste una significativa variabilità dell'ostruzione bronchiale e della sintomatologia ed un elevato rischio di riacutizzazioni: tutte caratteristiche cliniche dell'ACOS. Non sono ancora disponibili studi, nell'asma e nell'ACOS, di altri antimuscarinici⁴⁶. Circa il 46% degli asmatici⁴⁷ sono in qualche misura corticoresistenti e verosimilmente una percentuale maggiore di corticoresistenza può essere presente nei soggetti con ACOS, anche in relazione alla più frequente storia

Gestione graduale - farmacoterapia

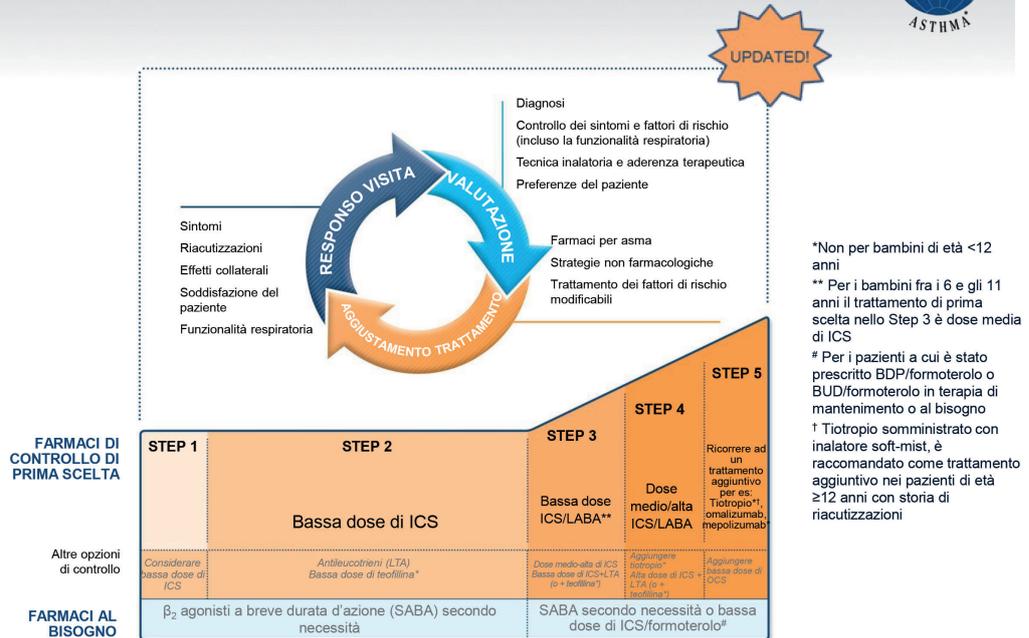


Figura 1. Gestione graduale-farmacoterapia. Linee guida GINA 2016 www.ginasma.it in press.

di fumo ed all'associazione con alcune caratteristiche della BPCO.

Nei pazienti con ACOS in cui persista una significativa sintomatologia nonostante dosaggi medio-alti di ICS potrebbe essere utile l'aggiunta di un secondo broncodilatatore come un LAMA.

Per tale motivo, nei pazienti con ACOS in cui persista una significativa sintomatologia e che utilizzino dosaggi medio-alti di ICS, più che aumentare ulteriormente il dosaggio dello steroide inalatorio potrebbe essere utile, come dimostrato nello studio di Magnusen et al.⁴⁵, l'aggiunta di un secondo broncodilatatore come un LAMA⁴⁸.

Conclusioni

L'utilizzo di β₂-adrenergici e di ICS come farmaci principali nel trattamento della patologia asmatica fonda le proprie radici nella conoscenza della fisiopatologia della malattia stessa. L'attenzione rivolta in quest'ultimi anni al ruolo, anch'esso di primo piano, del sistema parasimpatico e dell'aumento del tono basale colinergico in risposta allo stato in-

fiammatorio cronico tipico di questi pazienti, costituisce la base razionale per l'utilizzo corretto degli antimuscarinici.

L'utilizzo del tiotropio Respimat® rappresenta, come recepito dalle linee guida a seguito di numerose pubblicazioni, un ottimo strumento di add-on therapy in quei pazienti "out of control" che già assumono ICS e LABA.

L'utilizzo del tiotropio Respimat® rappresenta, come recepito dalle linee guida a seguito di numerose pubblicazioni, un ottimo strumento di *add-on therapy* in quei pazienti "out of control" che già assumono ICS e LABA. Il suo utilizzo nella patologia asmatica potrebbe avere un ruolo centrale in quei pazienti intolleranti ai LABA, anche dal punto di vista genetico, e in quei pazienti che manifestano la sintomatologia prevalentemente nelle ore notturne.

Bibliografia

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. Eur Respir J 2008;31:143-78.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. *The global burden of asth-*

- ma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- 3 Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. *Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice.* *Eur Respir J* 2008;31:320e5.
 - 4 D'Amato G, Stanzola A, Sanduzzi A, et al. *Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review.* *Multidiscip Respir Med* 2014;9:23.
 - 5 Sims EJ, Price D, Haughney J, et al. *Current control and future risk in asthma management.* *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:217-25.
 - 6 Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. *Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control.* *Respir Med* 2008;102:1681-93.
 - 7 O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. *Severe asthma: future treatments.* *Clin Exp Allergy* 2012;42:706-11.
 - 8 Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC00459 in moderate persistent asthma.* *Clin Exp Allergy* 2012;42:38-48.
 - 9 Iwona S, Tomasz G. *Antileukotriene treatment in children with asthma - new patents.* *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2:202-11.
 - 10 Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2012;380:651-9.
 - 11 Corren J, Lemanske RF Jr, Hanania NA, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma.* *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
 - 12 Restrepo RD. *Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease.* *Respir Care* 2007;52:833-51.
 - 13 Moulton BC, Fryer AD. *Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD.* *Br J Pharmacol* 2011;163:44-52.
 - 14 Price D, Fromer I, Kaplan A, et al. *Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma?* *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14023.
 - 15 Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. *A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma.* *Respir Med* 2007;101:1218-28.
 - 16 Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. *Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
 - 17 Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al. *Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial.* *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
 - 18 Price D, Kaplan A, Jones R, et al. *Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide.* *J Asthma Allergy* 2015;8:1-13.
 - 19 Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, et al. *The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial.* *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:104-13.
 - 20 *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Revised 2016. www.ginasthma.org.
 - 21 Canning BJ. *Reflex regulation of airway smooth muscle tone.* *J Appl Physiol* 2006;101:971-85.
 - 22 Molfino NA, Slutsky AS, Julià-Serdà G, et al. *Assessment of airway tone in asthma. Comparison between double lung transplant patients and healthy subjects.* *Am J Respir Crit Care Med* 1993;148:1238-43.
 - 23 Barnes PJ. *Neural mechanisms in asthma.* *Br Med Bull* 1992;48:149-68.
 - 24 Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M. *Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma - evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system.* *Kobe J Med Sci* 1996;42:347-59.
 - 25 Barnes PJ. *Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses.* *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S73-81.
 - 26 Barnes PJ. *Muscarinic receptor subtypes in airways.* *Life Sci* 1993;52:521-7.
 - 27 Coulson FR, Fryer AD. *Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases.* *Pharmacol Ther* 2003;98:59-69.
 - 28 Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. *The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium.* *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:520-8.
 - 29 Rossoni G, Manfredi B, Razzetti R, et al. *Positive interaction of the novel β_2 -agonist carmoterol and tiotropium bromide in the control of airway changes induced by different challenges in guinea-pigs.* *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:250-7.
 - 30 Kume H, Imbe S, Iwanaga T, Tohda Y. *Synergistic effects between glycopyrronium bromide and indacaterol on a muscarinic agonist-induced contraction in airway smooth muscle.* Abstract P4835 presented at the European Respiratory Society Annual Congress: Vienna, Austria, 2012.
 - 31 Cox ID, Hughes DTD, McDonnell KA. *Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma.* *Postgrad Med J* 1984;60:526-8.
 - 32 Morrison JF, Pearson SB. *The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanics in asthma.* *Respir Med* 1991;85:285-9.
 - 33 Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. *Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial.* *Lancet* 2004;364:1505-12.
 - 34 Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. *A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma.* *Am J Med* 1999;107:363-70.
 - 35 Rodrigo GJ, Rodrigo C. *First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-8.
 - 36 Kazani S, Israel E. *Long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids: is the whole greater than the sum of its parts? J Allergy Clin Immunol* 2010;125:357-8.
 - 37 Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, et al. *Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy.* *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
 - 38 Kerstjens HAM, Bleecker E, Meltzer E, et al. *Tiotropium as add-on to inhaled corticosteroids significantly improves asthma control as reflected by the ACQ responder rate.* *Eur Respir J* 2013;42:876s.
 - 39 Powell H, Gibson PG. *Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach.* *Med J Aust* 2003;178:223-5.
 - 40 Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
 - 41 Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, et al. *Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel group, active comparator, randomised trials.* *Lancet Respir Med* 2015;3:367-76.
 - 42 Kerstjens HAM, Bleecker E, Meltzer E, et al. *Tiotropium as*

add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with symptomatic asthma: lung function and safety. Eur Respir J 2013;42:980s.

⁴³ Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. *National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma.* N Engl J Med 2010;363:1715-26.

⁴⁴ D'Amato M, Vitale C, Molino A, et al. *Anticholinergic drugs in asthma therapy.* Curr Opin Pulm Med 2017;23:103-8.

⁴⁵ Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. *Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma.* Respir Med 2008;102:50-6.

⁴⁶ Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. *Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD.* Chest 2012;141:745-52.

⁴⁷ Martin RJ, Szeffler SJ, King TS, et al. *National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Center. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:73-80.

⁴⁸ D'Amato G, Vaghi A, Di Marco F, et al. *Sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO. Work in progress.* Rass Patol App Respir 2015;30(Suppl.3):2-24.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Paolo Solidoro, Università di Torino, SCDU Pneumologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Molinette, corso Bramante 88, 10126 Torino • psolidoro@cittadellasalute.to.it