

# Umeclidinio/vilanterolo nel trattamento farmacologico della BPCO

## Umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD

Mario Cazzola<sup>1</sup>, Paola Rogliani<sup>1</sup>, Luigino Calzetta<sup>2</sup>, Maria Gabriella Matera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unità di Medicina Respiratoria, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup> Unità di Malattie Respiratorie e Funzione Polmonare, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma; <sup>3</sup> Unità di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

### Riassunto

Un solido razionale farmacologico, una marcata sinergia d'azione documentata sulle vie aeree umane *in vitro* e un'eccellente efficacia clinica emersa dagli studi randomizzati controllati e da quelli osservazionali nel mondo reale supportano l'uso della combinazione umeclidinio (UMEC)/vilanterolo (VIL) erogata mediante l'inalatore Ellipta nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Consistenti prove indicano che essa è più efficace di UMEC o VIL somministrati come monoterapia in termini di miglioramento della funzione polmonare, della dispnea e della qualità della vita. Vi è anche un segnale, sebbene non molto forte, indicante la capacità di UMEC/VIL di prevenire o ridurre il rischio di riacutizzazioni della BPCO. In ogni caso, diversi meccanismi spiegano perché tale combinazione può diminuire la frequenza delle riacutizzazioni della BPCO. Sia UMEC che VIL possono potenzialmente impattare sull'attività cardiaca così come tutti i farmaci antagonisti dei recettori muscarinici o stimolanti i  $\beta$ -recettori adrenergici. Tuttavia, la combinazione UMEC/VIL è caratterizzata da un profilo di sicurezza cardiovascolare accettabile, almeno nei pazienti con BPCO arruolati negli studi randomizzati controllati. Addirittura, è stato segnalato che essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo contro gli eventi avversi cardiovascolari gravi rispetto ai monocomponenti. Purtroppo, sono stati condotti pochissimi studi testa a testa tra UMEC/VIL e le altre combinazioni LAMA/LABA, ma i dati disponibili sembrano suggerire che essa debba essere intesa come la combinazione LAMA/LABA più efficace fra quelle attualmente disponibili.

**Parole chiave:** BPCO, umeclidinio, vilanterolo, doppia broncodilatazione

### Summary

*A solid pharmacological rationale, a documented strong synergism of action on the human airway in vitro, and excellent clinical efficacy revealed by randomized controlled trials and real-world observational studies support the use of umeclidinium (UMEC)/vilanterol (VIL) combination in a single inhaler (Ellipta) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Robust evidence indicates that it is consistently more effective than UMEC or VIL alone in improving lung function, dyspnoea, and quality of life. There is also a signal, albeit not a very strong one, indicating the ability of UMEC/VIL to prevent or reduce the risk of COPD exacerbations. Several mechanisms explain why this combination may decrease the frequency of COPD exacerbations. Both UMEC and VIL, like all drugs that antagonise muscarinic receptors or stimulate  $\beta$ -adrenergic receptors, have the potential to impact cardiac activity. However, UMEC/VIL combination has an acceptable cardiovascular safety profile, at least in the COPD population enrolled in randomized controlled trials. It has even been reported that it may exert a protective role against serious cardiovascular adverse events compared to its mono-components. Unfortunately, there are very few head-to-head studies comparing UMEC/VIL and the other LAMA/LABA combinations, but the available data seem to suggest that it should be understood as the most effective LAMA/LABA combination currently available.*

**Key words:** COPD, umeclidinium, vilanterol, dual bronchodilation

Ricevuto/received: 01/09/2022  
Accettato/accepted: 19/09/2022

### Corrispondenza

Mario Cazzola  
Unità di Medicina Respiratoria, Dipartimento di  
Medicina Sperimentale, Università di Roma "Tor  
Vergata", Roma  
mario.cazzola@uniroma2.it

**Come citare questo articolo:** Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Umeclidinio/vilanterolo nel trattamento farmacologico della BPCO. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:163-176. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-647>

© 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>

## Introduzione

Il documento strategico *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) raccomanda la monoterapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che manifestano sintomi persistenti ma non gravi, in quelli con sintomi gravi ma senza riacutizzazioni frequenti o gravi e nei frequenti riacutizzatori poco sintomatici<sup>1</sup>. Tuttavia, la pratica quotidiana dimostra che molti pazienti che sono trattati con un broncodilatatore a lunga durata d'azione continuano ad accusare notevoli sintomi a prescindere dal livello di gravità della BPCO<sup>2</sup>. Pertanto, una terapia più aggressiva può essere indicata. Una possibile opzione è quella di aumentare la dose del broncodilatatore, ma ciò comporta un evidente maggiore rischio di insorgenza di eventi avversi legati alla classe dell'agente broncolitico utilizzato<sup>3</sup>.

Un'alternativa che sta diventando sempre più popolare, almeno nella cura di pazienti che lamentano dispnea o intolleranza all'esercizio fisico, è l'uso di un trattamento che combina un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) con un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA) piuttosto che l'utilizzo di un LAMA o LABA in monoterapia<sup>1,4</sup>. Infatti, l'aggiunta di un LABA a un LAMA non solo induce una broncodilatazione maggiore di quella ottenuta con il LAMA o il LABA da soli, ma migliora significativamente anche molti esiti clinici riferiti dal paziente<sup>3</sup>. Inoltre, l'utilizzo di due broncodilatatori in associazione, o doppia broncodilatazione, può semplificare i regimi terapeutici e aumentare l'aderenza del paziente al trattamento, soprattutto se essi sono erogati contemporaneamente, utilizzando lo stesso inalatore<sup>3</sup>.

In questo articolo ci proponiamo di illustrare l'evidenza che supporta l'utilizzo della combinazione umeclidinio (UMEC)/vilanterolo (VIL) erogata mediante l'inalatore Ellipta nel trattamento della BPCO.

## Il razionale farmacologico per l'utilizzo di UMEC/VIL nella BPCO

Il tono delle vie aeree è controllato principalmente dal nervo vago<sup>5,6</sup>. Infatti, le fibre parasimpatiche del nervo vago sono tonicamente attive, producendo un tono basale stabile e facilmente reversibile del muscolo liscio delle vie aeree (MLVA). Stimoli meccanici o chimici a carico delle vie aeree possono attivare le afferenze vagali che rilasciano acetilcolina (ACh). Questa, a sua volta, attiva i recettori muscarinici  $M_3$  post-sinaptici presenti sulle cellule muscolari lisce, inducendone la contrazione. Al contrario, l'innervazione adrenergica diretta della MLVA è scarsa negli esseri umani, ma si può evocare il rilassamento, e in alcune condizioni anche la contrazio-

ne, della MLVA mediante la stimolazione dei recettori adrenergici. Sia la contrazione che il rilassamento sono attribuiti al rilascio di catecolamine endogene, le quali sono in grado di agire sui recettori  $\alpha$ - e  $\beta_2$ -adrenergici. I recettori  $\beta_2$ -adrenergici sono densamente situati sulla MLVA. Ciononostante, il debole tono simpatico non riesce a neutralizzare l'elevata attività parasimpatica.

La densità totale di ogni recettore e il rapporto fra i sottotipi variano in funzione delle dimensioni delle vie aeree e della regione esaminata<sup>7</sup>. I recettori muscarinici prevalgono nei bronchi di grosso e medio calibro e la loro densità diminuisce dai bronchi segmentali a quelli subsegmentali. La presenza di un'innervazione colinergica nelle vie aeree periferiche umane è ancora in discussione. Tuttavia, anche se l'innervazione parasimpatica è scarsa o addirittura assente nelle piccole vie aeree, a quel livello predomina il sistema colinergico non neuronale. Nelle vie aeree periferiche, i recettori muscarinici  $M_3$  sono espressi e attivati dalla cosiddetta ACh non neuronale, che viene rilasciata dalle cellule epiteliali che esprimono colina acetiltransferasi in risposta a stimoli infiammatori o anche al fumo di sigaretta<sup>8</sup>. Il ruolo dell'epitelio nella sintesi e nel rilascio di ACh non neurogenica è determinante per la modulazione del tono della MLVA. Inoltre, l'ACh stimola le cellule circostanti la MLVA in modo autocrino o paracrino e può, quindi, influenzare l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree. Infatti, la moltitudine di cellule presenti nelle vie aeree, comprese le cellule epiteliali bronchiali, i neutrofili, i linfociti, i macrofagi e i fibroblasti, ha recettori muscarinici<sup>7</sup>. Al contrario, i recettori  $\beta_2$ -adrenergici aumentano di numero lungo le vie aeree e la loro densità nei bronchi subsegmentali e nel parenchima polmonare è circa il doppio di quella dei recettori muscarinici  $M_3$  nella stessa regione<sup>5</sup>.

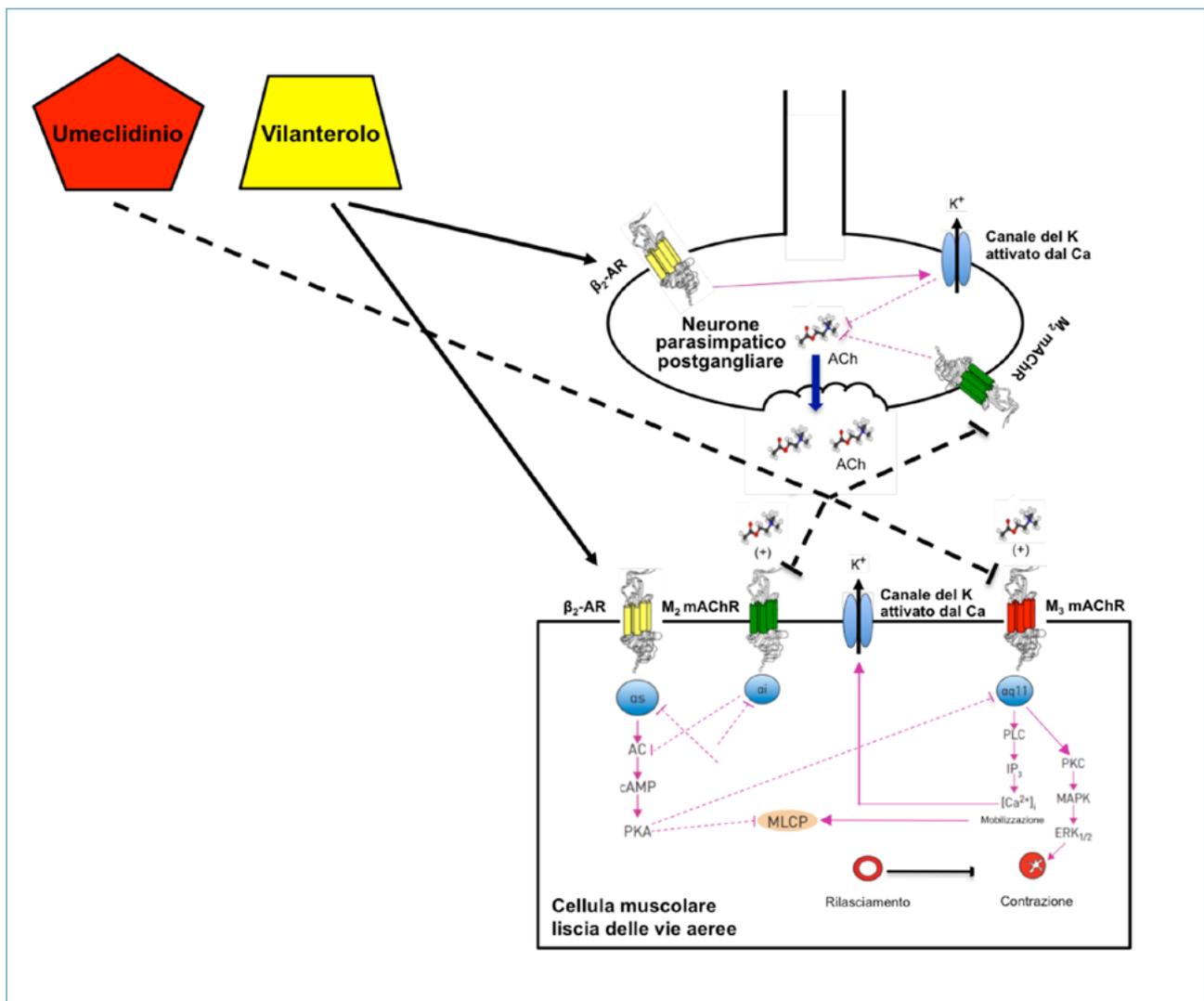
Un intervento farmacologico basato sulla combinazione di un farmaco che blocca i recettori muscarinici e di un altro che attiva i recettori  $\beta_2$ -adrenergici consente di spostare lo squilibrio rilassamento/contrazione della MLVA verso un profilo rilassato<sup>9-12</sup>, il che è essenziale in una qualsiasi condizione di ostruzione cronica delle vie aeree. Il meccanismo farmacologico che giustifica le combinazioni di broncodilatatori è complesso e risiede anche nelle influenze reciproche dei sistemi colinergico e adrenergico a livello pre-giunzionale e post-giunzionale<sup>7,9-12</sup> (Fig. 1). Esso si basa principalmente sul blocco dei recettori muscarinici  $M_3$  e l'attivazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici presenti a livello post-giunzionale. A quel livello avviene anche un'interazione diretta fra i recettori muscarinici e i recettori  $\beta_2$ -adrenergici che influenza la risposta broncolitica. Infatti, il segnale che segue all'attivazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici limita, grazie al probabile coinvolgimento della proteina chinasi A, la produzione di inositolo trifosfato mediata dall'attivazione del

recettore muscarinico  $M_3$  da parte dell'ACh, diminuendo così i livelli di calcio intracellulare e, di conseguenza, la contrazione della MLVA. Dall'altro lato, il blocco dei recettori muscarinici  $M_3$  impedisce la fosforilazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici e/o delle proteine  $G_s$  e, quindi, la loro desensibilizzazione che avviene per l'attivazione della proteina chinasi C in seguito all'attivazione dei recettori muscarinici  $M_3$  da parte dell'ACh in qualunque modo rilasciata.

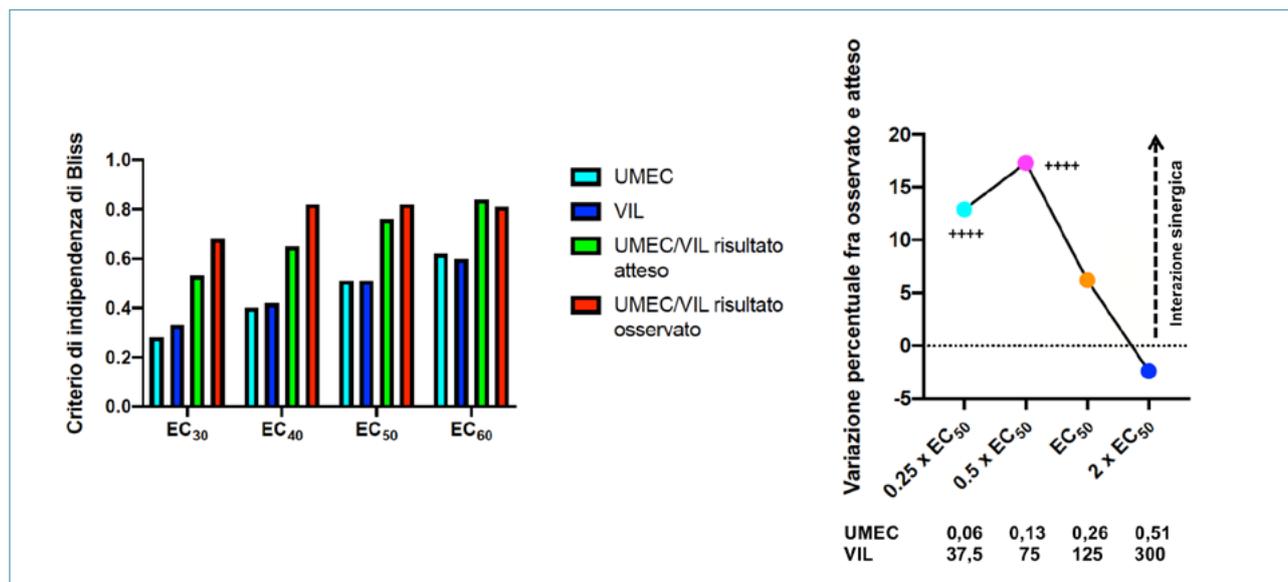
Inoltre, il  $\beta_2$ -agonista diminuisce il rilascio di ACh nello spazio inter-sinaptico grazie alla modulazione della neurotrasmissione colinergica operata attraverso l'attivazione dei  $\beta_2$  recettori adrenergici pre-giunzionali e il coinvolgimento dei canali  $KCa^{++}$ . Ciò comporta un'amplificazione del rilasciamento della MLVA indotta dal blocco dei recettori muscarinici post-giunzionali. Infatti, l'antagonista dei recettori muscarinici  $M_3$  opererà in un contesto più favorevole proprio per la riduzione

del rilascio di ACh indotta dall'agonista dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Ciò comporterà ovviamente che anche l'effetto indotto dal  $\beta_2$ -agonista attraverso la stimolazione diretta dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici presenti sulla MLVA risulterà amplificato.

Molto interessante per spiegare alcuni degli effetti favorevoli della doppia broncodilatazione è la dimostrazione che, almeno *in vitro*, la somministrazione concomitante di LAMA e LABA riduce il rilascio dell'ACh non neurogenica mediante la modulazione dell'attività dei trasportatori cationici organici<sup>13,14</sup>. Questo effetto, unitamente alla modulazione della via cAMP-dipendente che comporta un aumento delle concentrazioni del cAMP, in aggiunta al blocco dei recettori muscarinici  $M_3$  e alla stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici presenti sulle vie aeree periferiche, spiega l'effetto interattivo fra LAMA e LABA sulla contrazione delle piccole vie aeree umane isolate indotte dall'ACh.



**Figura 1.** L'esatta natura delle interazioni farmacologiche tra UMEC e VIL non è completamente compresa, ma esistono interferenze a molti livelli nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree.



**Figura 2.** Studio preclinico che ha caratterizzato l'interazione farmacologica fra UMEC e VIL sulle vie aeree umane (da Calzetta et al., 2017 <sup>16</sup>, mod.).

Studi traslazionali hanno dimostrato che l'effetto rilassante sinergico delle combinazioni LAMA/LABA a livello di bronchi medi si correla a un miglioramento del FEV<sub>1</sub>, mentre l'interazione sinergica nelle piccole vie aeree può spiegare l'impatto benefico sull'iperinsufflazione polmonare, con riduzione della dispnea, aumento della tolleranza all'esercizio e miglioramento dei sintomi <sup>15</sup>. Uno studio preclinico ha caratterizzato l'interazione farmacologica fra UMEC e VIL sulle vie aeree umane <sup>16</sup> (Fig. 2). La co-somministrazione dei due broncodilatatori ha causato un aumento sinergico del rilassamento della MLVA quando essi sono stati combinati a basse concentrazioni isoeffettive. Quando invece essi sono stati combinati in un rapporto di 55:22 per mimare le concentrazioni erogate dalla combinazione approvata per l'uso clinico, l'effetto sinergico si è perso, ma UMEC/VIL ha indotto comunque il rilasciamento totale della MLVA. Questo riscontro sperimentale si correla bene con quanto dimostrato in pazienti con BPCO. UMEC/VIL 62,5/25 µg, come atteso, ha aumentato significativamente la funzione polmonare rispetto a UMEC in quelli che si erano dimostrati responsivi a questo LAMA e rispetto a VIL nei responsivi a VIL <sup>17</sup>. Tuttavia, la funzione polmonare è aumentata significativamente, sebbene in misura minore, anche nei soggetti non responsivi ai due broncodilatatori.

## Confronto fra UMEC/VIL e le altre terapie in uso nel trattamento della BPCO

La maggior parte delle informazioni a nostra disposizio-

ne su confronti fra UMEC/VIL e le altre terapie in uso nel trattamento della BPCO derivano dagli studi registrati, soprattutto focalizzati nel documentare la sua maggiore efficacia rispetto ai monocomponenti.

Una nostra metanalisi del 2016, che utilizzò i dati di studi che erano durati almeno 3 mesi e che aveva riguardato 23.168 pazienti con BPCO di cui 10.328 trattati con le combinazioni e 12.840 con i monocomponenti, documentò che la combinazione UMEC/VIL era più efficace delle sue controparti LAMA o LABA in termini di miglioramento della funzione polmonare rappresentato dagli incrementi rispetto ai valori basali del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>), della dispnea valutata mediante i cambiamenti nel punteggio focale del *Transition Dyspnoea Index* (TDI), e della qualità della vita legata allo stato di salute misurata tramite il punteggio totale del *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) <sup>18</sup>. La recente e più ampia revisione sistematica della letteratura con metanalisi sponsorizzata dall'*American Thoracic Society* (ATS) al fine di elaborare una linea guida per il trattamento della BPCO permette di confermare tale nostra osservazione. Infatti, da essa si può estrapolare che il trattamento della BPCO sintomatica con UMEC/VIL rispetto alla monoterapia con UMEC o VIL ha ridotto ha migliorato la funzione polmonare, diminuito la dispnea e migliorato la qualità della vita <sup>19</sup>. È stato anche dimostrato mediante un'analisi secondaria di tre studi randomizzati controllati che, in pazienti *naïve* a un trattamento di mantenimento, i miglioramenti nel FEV<sub>1</sub> a valle (intesi come la media dei valori di FEV<sub>1</sub> ottenuti 23 e 24 ore dopo la somministrazione del trattamento il giorno precedente) dopo 24 settimane di

terapia con UMEC/VIL erano maggiori rispetto a quelli indotti da tiotropio (TIO) <sup>20</sup>.

Apparentemente, i benefici delle combinazioni LAMA/LABA rispetto a quelli indotti dai monocomponenti in termini di funzione polmonare, dispnea e qualità della vita si mantengono dopo 12 mesi di trattamento, anche se la differenza sembra essere maggiore a 3 mesi, con una successiva progressiva modesta riduzione a 6 e 12 mesi <sup>21</sup>. Questa tendenza, a nostro avviso, suggerisce che continui miglioramenti del FEV<sub>1</sub> sono verosimili nel corso dei primi 3 mesi di terapia; dopo di che, i maggiori benefici della doppia broncodilatazione rimangono stabili.

Tuttavia, una recentissima metanalisi che ha incluso 49 studi per comparare l'efficacia di UMEC/VIL rispetto ad altre terapie con due broncodilatatori nei pazienti con BPCO <sup>22</sup> ha dimostrato che dopo 12 settimane, UMEC/VIL è risultato statisticamente più efficace nell'aumentare i valori del FEV<sub>1</sub> a valle rispetto ai valori pretrattamento in confronto a tutti i comparatori tranne le tre combinazioni contenenti glicopirronio (GLI)/indacaterolo (IND). Però, dopo 24 settimane, UMEC/VIL è apparso statisticamente più efficace nell'aumentare questo parametro funzionale rispetto a tutti i comparatori, il che suggerisce una sua maggiore efficacia nel lungo termine.

Comunque, anche i risultati dello studio *Early MAXimisation of bronchodilatation for improving COPD stability* (EMAX), in cui 812 pazienti con BPCO, sintomatici ma a basso rischio di riacutizzazione e che non stavano assumendo corticosteroidi per via inalatoria da almeno 6 settimane, sono stati trattati per 24 settimane con UMEC/VIL 62,5/25 µg una volta al giorno, mentre altri 804 hanno ricevuto UMEC 62,5 µg una volta al giorno e un terzo gruppo di 809 soggetti con le medesime caratteristiche è stato posto in terapia con salmeterolo (SALM) 50 µg due volte al giorno, sostegno della validità della combinazione UMEC/VIL <sup>23</sup>. I pazienti trattati con la doppia broncodilatazione hanno presentato miglioramenti precoci della funzione polmonare e dei sintomi. Tali miglioramenti si sono mantenuti durante tutto lo studio, il che ha ridotto la probabilità di un peggioramento della BPCO nel breve termine rispetto a quanto osservato con UMEC o con SALM in monoterapia.

Inoltre, UMEC/VIL ha permesso di ottenere riduzioni significative del rischio di riacutizzazioni moderate o gravi rispetto al SALM, ma non rispetto a UMEC. Quest'ultima conclusione contrasta con quanto si può estrapolare dalla già citata revisione sistematica con metanalisi condotta sotto gli auspici dell'ATS <sup>19</sup>, che evidenzia una capacità più marcata di UMEC/VIL nel ridurre il rischio di riacutizzazioni anche rispetto a UMEC.

Diversi meccanismi spiegano perché le combinazioni

LAMA/LABA, e quindi anche UMEC/VIL, possono ridurre la frequenza delle riacutizzazioni <sup>24</sup> (Fig. 3). Essi includono la diminuzione dell'iperinsufflazione e dello stress meccanico con conseguente "stabilizzazione" delle vie aeree, il miglioramento dell'eliminazione dell'espessorato con un calo della produzione di muco e un aumento della clearance mucociliare, la riduzione della fluttuazione e della gravità dei sintomi e alcune potenziali proprietà antinfiammatorie dirette e indirette dimostrate *in vitro* e in modelli sperimentali ma non ancora confermate in pazienti con BPCO.

In particolare, la riduzione dell'iperinsufflazione che porta a un miglioramento della meccanica respiratoria e a un aumento della soglia oltre la quale si sviluppano i sintomi sembra svolger un ruolo fondamentale nella riduzione del rischio di riacutizzazioni <sup>25</sup>. Vi è evidenza che UMEC/VIL è capace di causare una riduzione duratura dell'iperinsufflazione polmonare rispetto al placebo <sup>25</sup>.

Purtroppo, non vi sono molti confronti diretti fra UMEC/VIL e le altre combinazioni LAMA/LABA (Tab. I). È stato dimostrato che la combinazione di UMEC/VIL a dose fissa e quella libera di TIO + IND, somministrata una volta al giorno, ha indotto miglioramenti simili nella funzionalità polmonare e negli esiti riferiti dal paziente (la qualità della vita valutata mediante il SGRQ e la dispnea misurata mediante il TDI) nell'arco di 12 settimane in pazienti con BPCO <sup>26</sup>. In un altro studio che è stato disegnato per documentare la non inferiorità di GLI/IND 15,6/27,6 mg due volte al dì rispetto a UMEC/VIL, le due combinazioni somministrate per 12 settimane hanno indotto broncodilatazione clinicamente significativa e comparabile <sup>27</sup>. Il previsto margine di -20 mL nella differenza della l'area sotto la curva del FEV<sub>1</sub> da 0 a 24 ore (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub>) per stabilire la non-inferiorità di una delle due combinazioni LAMA/LABA nei confronti dell'altra al termine del trattamento è stato superato e quindi non è stato possibile documentare la non inferiorità di GLI/IND rispetto a UMEC/VIL anche se la differenza appariva clinicamente irrilevante.

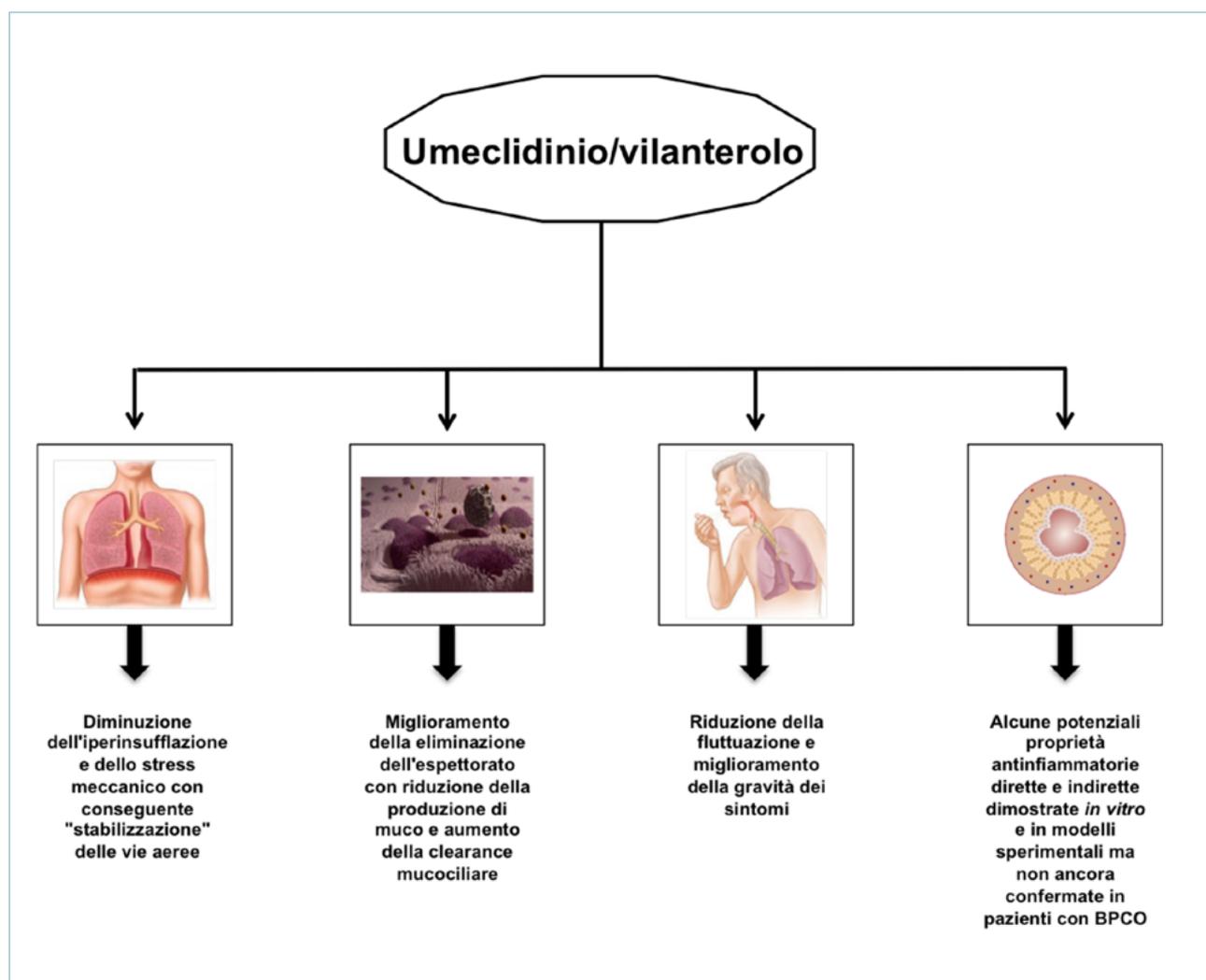
Quando UMEC/VIL è stata confrontata con TIO/olodate-rololo (OLO) in pazienti con BPCO sintomatica, si è potuto osservare una sua superiorità relativamente all'*end-point* primario (FEV<sub>1</sub> a valle dopo 8 settimane) <sup>28</sup>. Un aumento clinicamente significativo (100 mL o più) del FEV<sub>1</sub> a valle rispetto al basale è stato raggiunto nel 52% dei pazienti trattati con UMEC/VIL, mentre il 29% ha mostrato benefici clinici simili per entrambi i trattamenti e il 19% ha raggiunto un aumento clinicamente significativo con TIO/OLO. La variazione rispetto al basale nei punteggi totali settimanali del E-RS<sub>COPD</sub>, uno strumento sviluppato per valutare l'efficacia del trattamento sui sintomi negli studi clinici, variava da -1,79 a -1,61 nel

gruppo UMEC/VIL e da -1,72 a 1,31 nel gruppo TIO/OLO durante le 8 settimane, con una differenza statisticamente significativa a favore di UMEC/VIL osservata alla quinta settimana. Le conclusioni di un'analisi a posteriori di questo studio focalizzata sul sottogruppo di pazienti *naïve* alla terapia di mantenimento della BPCO sono risultate coerenti con i risultati dell'analisi primaria, confermando che esiste un gradiente di efficacia all'interno della classe LAMA/LABA a favore di UMEC/VIL rispetto a TIO/OLO<sup>29</sup>.

UMEC/VIL è stato confrontato anche con GLI/formoterolo (FOR) nello studio di fase IIIb AERISTO<sup>30</sup>. Al termine di 24 settimane di trattamento, GLI/FOR MDI è risultato inferiore a UMEC/VIL per quanto riguarda il FEV<sub>1</sub> pre-dose del mattino, con una differenza fra i due trattamenti di 87,2 mL, anche se non apparso inferiore per quanto attiene il FEV<sub>1</sub> al picco misurato entro la seconda ora dopo la somministrazione, con una differenza fra i trattamenti di 3,4 mL. Inoltre, GLI/FOR ha

indotto una broncodilatazione più rapida, come dimostrato dalla differenza media di 60 mL a suo favore nel FEV<sub>1</sub> misurato 5 minuti dopo la somministrazione. Non ci sono state differenze clinicamente significative tra i trattamenti negli endpoint sintomatici esaminati (punteggio focale TDI, e punteggi del *Early Morning/Night-Time Symptoms COPD* e del *COPD Assessment Test*).

Ovviamente, il risultato di uno studio che mostra la superiorità di un trattamento su un altro non può essere automaticamente estrapolato a una popolazione più ampia e meno selezionata, anche se è ottenuto utilizzando un grande numero di pazienti comunque selezionati. Grandi studi di equivalenza testa a testa che confrontano UMEC/VIL con le altre combinazioni LAMA/LABA in una popolazione arruolata nel mondo reale saranno cruciali per stabilire la sua reale superiorità<sup>31</sup>. In attesa che questi studi vengano eseguiti, anche se è verosimile che ciò non avverrà sia per problemi di costo che di opportunità di mercato, si può fare ricorso a comparazioni indirette.



**Figura 3.** Meccanismi mediante i quali la combinazione UMEC/VIL può ridurre la frequenza delle riacutizzazioni della BPCO.

Un'indagine retrospettiva sull'efficacia di UMEC/VIL, TIO/OLO e GLI/IND ha evidenziato un miglioramento significativo della funzione polmonare e dei sintomi dopo 12 mesi di terapia con tutte le tre combinazioni <sup>32</sup>.

Tuttavia, TIO/OLO ha indotto migliori effetti terapeutici rispetto a UMEC/VIL e GLI/IND. Tali conclusioni contrastano con quelle di una recentissima analisi quantitativa dell'efficacia e della sicurezza

**Tabella I.** Confronti diretti fra UMEC/VIL e altre combinazioni LAMA/LABA a dosi fisse nella BPCO.

Studio	Pazienti	Disegno dello studio	Terapia	Risultati principali
Kalberg et al. <sup>26</sup>	961 di cui 482 trattati con UMEC/VIL e 479 con TIO + IND.	Studio di non inferiorità, randomizzato, in cieco, con triplo mascheramento, a gruppi paralleli.	UMEC/VIL 62,5/25 µg una volta al dì mediante ELLIPTA o TIO 18 µg una volta al dì tramite HandiHaler + IND 150 µg una volta al dì tramite Breezhaler per 12 settimane.	Miglioramenti del FEV <sub>1</sub> a valle dal basale al giorno 85: UMEC/VIL 172 mL; TIO + IND 171 mL. Miglioramenti del FEV <sub>1</sub> da 0 a 6 h al giorno 84: UMEC/VIL 235 mL; TIO + IND 258 mL. Risultati per gli esiti riferiti dai pazienti (uso di farmaci al bisogno, punteggio focale TDI e punteggio SGRQ) comparabili.
Kerwin et al. <sup>27</sup>	357 e 355 randomizzati rispettivamente negli studi A2349 e A2350.	Due studi replicati, randomizzati, in doppio cieco e doppio mascheramento, controllati in modo attivo, incrociati.	Trattamenti sequenziali di 12 settimane con GLI/IND 15,6/27,5 µg due volte al giorno o UMEC/VIL 62,5/25 µg una volta al giorno, ciascuno separato da un <i>washout</i> di 3 settimane.	Miglioramenti in FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24h</sub> alla settimana 12 di 232 e 185 mL per GLY/IND, e 244 e 203 mL con UMEC/VIL nei due studi, rispettivamente. La non inferiorità rispetto al FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24h</sub> alla settimana 12 di GLY/IND vs UMEC/VIL non raggiunta in nessuno dei due studi.
Feldman et al. <sup>28</sup> Alcázar Navarrete et al. <sup>29</sup>	236 di cui 148 <i>naïve</i> alla terapia di mantenimento della BPCO.	Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, incrociato a due periodi, con disegno a blocchi completi.	Trattamenti sequenziali di 8 settimane con UMEC/VIL 62,5/25 µg una volta al giorno tramite ELLIPTA o TIO/OLO in aperto 5/5 µg una volta al giorno tramite Respimat (due puff di 2,5/2,5 µg), ciascuno separato da un <i>washout</i> di 3 settimane.	<u>Tutta la popolazione</u> Trattamento con UMEC/VIL superiore al trattamento con TIO/OLO per il FEV <sub>1</sub> a valle alla settimana 8 (cambiamento dal basale: 180 mL vs 128 mL; p < 0,001). Aumento di 100 mL o più del FEV <sub>1</sub> a valle rispetto al basale raggiunto nel 52% dei pazienti con UMEC/VIL e nel 19% con TIO/OLO. Diminuzione significativamente maggiore nell'uso di farmaci al bisogno con UMEC/VIL rispetto a TIO/OLO, ma miglioramenti simili degli altri esiti riferiti dai pazienti. <u>Pazienti <i>naïve</i> alla terapia di mantenimento della BPCO</u> Trattamento con UMEC/VIL superiore al trattamento con TIO/OLO per il FEV <sub>1</sub> a valle alla settimana 8 (cambiamento dal basale: 167 mL vs 110 mL; p < 0,001). Percentuale di FEV <sub>1</sub> responders maggiore con UMEC/VIL rispetto a TIO/OLO alla settimana 8 (60 vs 42%; p = 0,018). Riduzione dell'uso di farmaci al bisogno nelle settimane 1-8 di 0,20 puff maggiore con UMEC/VIL rispetto a TIO/OLO (p = 0,003).
Maltais et al. <sup>30</sup>	1119 di cui 559 trattati con GLI/FOR e 560 con UMEC/VIL.	Studio multicentrico di fase IIIb randomizzato, in doppio cieco e doppio mascheramento.	GLI/FOR MDI 18/9,6 µg (equivalente a GLI/FOR 14,4/10 µg) due inalazioni per dose due volte al giorno o UMEC/VIL ELLIPTA 62,5/25 µg una volta al giorno) per 24 settimane.	GLI/FOR inferiore a UMEC/VIL per il FEV <sub>1</sub> a valle (differenza fra i due trattamenti di 87,2 mL), non inferiore (margine di - 50 mL) per il FEV <sub>1</sub> al picco (differenza - 3,4 mL), superiore per l'inizio dell'azione (p < 0,0001) e nominalmente non-inferiore per tutti gli endpoint sintomatologici. Riacutizzazioni e sicurezza simili tra i gruppi.

FOR: formoterolo; GLI: glicopirronio; IND: indacaterolo; MDI: inalatore predosato; OLO: olodaterolo; TIO: tiotropio; UMEC: umeclidinio; VIL: vilanterolo.

delle combinazioni LAMA/LABA a dose fissa nel trattamento della BPCO stabile sono apparse più complete. I risultati derivati dalla revisione di 22 studi che hanno coinvolto 16.486 partecipanti hanno mostrato che in termini di FEV<sub>1</sub> a valle, l'efficacia di UMEC/VIL si è rilevata essere la migliore, mentre quella di aclidinio (ACL)/FOR la peggiore<sup>33</sup>. Ancora più intrigante, è a nostro avviso la documentazione che mentre ACL/FOR, GLI/FOR, GLI/IND e TIO/OLO hanno mostrato una perdita di efficacia sul FEV<sub>1</sub> a valle nel tempo, ciò non è verificato dopo la somministrazione di UMEC/VIL (Fig. 4). L'efficacia delle diverse combinazioni LAMA/LABA su TDI e uso di farmaci al bisogno era invece simile. Dall'analisi è anche emerso che, inaspettatamente, ACL/FOR è stata la migliore nel prevenire le riacutizzazioni della BPCO, mentre UMEC/VIL è sembrata la più efficace in termini di miglioramento della qualità della vita correlata alla malattia.

Comunque, anche se molto suggestivi, i risultati di questa analisi quantitativa devono essere valutati con molta cautela a causa della scarsa quantità delle prove di efficacia disponibili per alcune combinazioni LAMA/LABA e della incoerenza di varie informazioni disponibili.

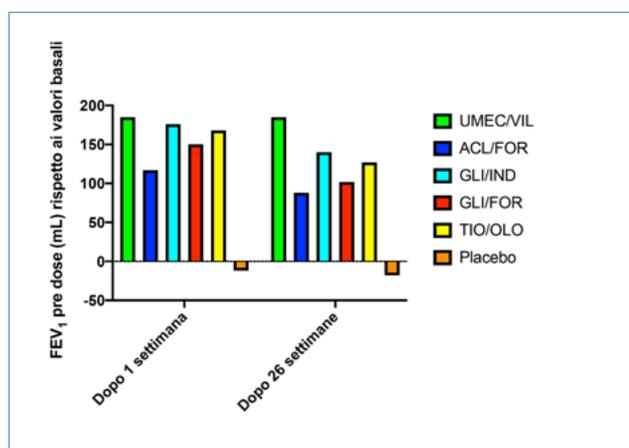
UMEC/VIL, similmente alle altre combinazioni LAMA/LABA, escluso ACL/FOR, è generalmente più efficace delle combinazioni ICS/LABA. Come si evince dalle conclusioni di una metanalisi a rete che ha valutato i dati di 17.734 pazienti con BPCO estratti da 16 studi randomizzati controllati durati da 6 settimane a 52 settimane<sup>34</sup>. Tutte le combinazioni LAMA/LABA, tranne ACL/FOR, hanno indotto un miglioramento del FEV<sub>1</sub> a valle statisticamente significativo rispetto a quello osservato con le combinazioni ICS/LABA. In particolare, UMEC/VIL, GLI/IND 50/110 µg una volta al dì, GLI/IND

15,6/27,5 µg due volte al dì, e TIO/OLO sono risultate significativamente più efficaci di fluticasone propionato (FP)/SALM 500/50 µg due volte al dì. L'utilizzo dell'analisi SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve analysis*) ovvero l'analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo ha permesso di concludere che, nell'ordine, UMEC/VIL, GLI/IND 50/110 µg e GLI/FOR 18/9,6 µg due volte al dì erano le combinazioni più efficaci nel migliorare il FEV<sub>1</sub> a valle. Per quanto riguarda il miglioramento del FEV<sub>1</sub> al picco, GLI/FOR 18/9,6 µg, TIO/OLO, GLI/IND 50/110 µg e UMEC/VIL erano, invece, le combinazioni migliori, mentre non sono state rilevate differenze significative tra le combinazioni studiate per quanto riguarda l'impatto su SGRQ, TDI e uso di farmaci al bisogno.

La stessa metanalisi ha anche suggerito una maggiore capacità della doppia broncodilatazione di ridurre il rischio di riacutizzazioni rispetto a una combinazione ICS/LABA<sup>34</sup>. Questo suggerimento è stato generato soprattutto dai risultati dello studio FLAME in cui la combinazione GLI/IND 50/110 µg una volta al dì è risultata più efficace di FP/SALM 500/50 µg nel prevenire le riacutizzazioni di BPCO in pazienti sintomatici, con un FEV<sub>1</sub> compreso fra il 25% e il 60% del valore previsto e una storia documentata di almeno una riacutizzazione della BPCO durante l'anno precedente per la quale avevano ricevuto un trattamento con corticosteroidi sistemici, antibiotici o entrambi<sup>35</sup>. Tuttavia, GLI/IND non si è dimostrata significativamente migliore di FP/SALM nel ridurre il tasso di riacutizzazioni nei pazienti con una storia di ≥ 2 riacutizzazioni nell'anno precedente.

A nostro avviso, il segnale generato dallo studio FLAME può suggerire la possibilità di sospendere l'uso degli ICS nei pazienti con BPCO che, pur riacutizzando occasionalmente, non sono frequenti riacutizzatori. Tuttavia, crediamo che tuttora è necessaria cautela nell'applicare tale suggerimento perché si deve ancora stabilire in maniera definitiva quali sono i pazienti con BPCO che possono beneficiare concretamente della terapia con ICS<sup>36</sup>. In effetti, lo studio FLAME non ha permesso di determinare il valore reale della doppia broncodilatazione nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO quando i pazienti sono trattati tenendo conto della gravità delle riacutizzazioni da prevenire. Inoltre, esso non ha consentito di stabilire se doppia broncodilatazione è efficace nel prevenire le riacutizzazioni di BPCO indipendentemente dalla loro natura.

Un'analisi a posteriori indica che nel complesso, GLI/IND si è dimostrato capace di prevenire le riacutizzazioni a prescindere dalla loro gravità, esercitando effetti preventivi sulle riacutizzazioni moderate/gravi indipendentemente dalla storia delle riacutizzazioni o dal trattamento precedente<sup>37</sup>. Inoltre, la sua efficacia sulla



**Figura 4.** Mentre con ACL/FOR, GLI/FOR, GLI/IND e TIO/OLO vi è stata una perdita di efficacia come evidenziato dai valori del FEV<sub>1</sub> pre-dose alla settimana 26 rispetto a quelli alla settimana 1, questo non è avvenuto con la somministrazione di UMEC/VIL (da Gong et al., 2022<sup>33</sup>, mod.).

prevenzione delle riacutizzazioni era superiore a quella di FP/SALM per le riacutizzazioni trattate con antibiotici con/senza corticosteroidi sistemici ed era simile per le riacutizzazioni trattate con corticosteroidi sistemici da soli.

Un'altra analisi a posteriori ha invece dimostrato che GLI/IND ha indotto benefici superiori o simili rispetto a quelli di FP/SALM indipendentemente dai livelli ematici di eosinofili nei pazienti con BPCO e che, comunque il tasso di riacutizzazioni moderate o gravi non era aumentato con l'aumento degli eosinofili nel sangue<sup>38</sup>. Questa conclusione contrasta con quella di un altro studio condotto in una popolazione con un elevato rischio di riacutizzazioni ( $\geq 2$  riacutizzazioni e/o 1 ricovero ospedaliero nell'anno precedente) che ha concluso che il trattamento con fluticasone furoato (FF)/VIL si dimostra capace di ridurre le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione UMEC/VIL in presenza di concentrazioni più elevate di eosinofili nel sangue<sup>39</sup>. È corretto evidenziare la mancanza di studi adeguatamente progettati che supportino l'efficacia di UMEC/VIL nel ridurre le riacutizzazioni di BPCO. Tuttavia, uno studio di coorte retrospettivo che ha utilizzato l'*Optum Research Database*, il quale include dati amministrativi medici e farmaceutici di milioni di soggetti negli Stati Uniti, ha documentato che il rischio di riacutizzazione grave con conseguente ospedalizzazione era significativamente più basso nei pazienti trattati con UMEC/VIL rispetto a quanto osservato in quelli trattati con FP/SALM, budesonide/FOR o TIO<sup>40</sup>.

## La sicurezza cardiovascolare di UMEC/VIL

Poiché sia i LAMA che i LABA possono potenzialmente impattare sulle attività cardiache inducendo, fra l'altro, fibrillazione atriale e tachiaritmie, e, d'altra parte, la BPCO è un importante fattore di rischio per la maggior parte delle malattie cardiovascolari<sup>41</sup>, anche per UMEC/VIL, così come per le altre combinazioni LAMA/LABA a dosi fisse, vi è la possibilità che il suo uso possa essere associato alla comparsa o all'aggravamento di morbilità cardiovascolare nel paziente con BPCO. Tuttavia, le informazioni disponibili provenienti da studi clinici registrati indicano che tale combinazione è abbastanza sicura nei pazienti con BPCO ed è caratterizzata da un buon profilo di sicurezza cardiovascolare. Inoltre, l'esame delle cartelle cliniche elettroniche del Regno Unito ha dimostrato che l'utilizzo di UMEC/VIL non ha aumentato i bassissimi tassi di eventi cardiovascolari indesiderati registrati con UMEC in monoterapia<sup>42</sup>.

Un'analisi aggregata dei dati di otto studi ha dimostrato che UMEC/VIL non era associato a un aumento clinica-

mente rilevante degli eventi cardiovascolari<sup>43</sup>. I tassi di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus non fatale e ischemia cardiaca non fatale erano  $\leq 1\%$ . Tuttavia, gli studi inclusi in questa analisi combinata non erano stati potenziati per rilevare le differenze negli esiti degli eventi cardiaci avversi principali. La nostra meta-analisi del 2016 ha evidenziato che alle dosi approvate, le diverse combinazioni LAMA/LABA non hanno mostrato alcuna differenza significativa rispetto ai monocomponenti riguardo al profilo di sicurezza cardiaca<sup>18</sup>. Addirittura, la combinazione UMEC/VIL ha esibito rispetto ai monocomponenti un segnale di protezione contro gli eventi avversi cardiaci. Una successiva analisi comparativa bidimensionale condotta per confrontare specificamente il profilo di efficacia/sicurezza delle combinazioni LAMA/LABA a dose fissa approvate nella BPCO e che ha utilizzato dati di 12.136 pazienti ha concluso che il rischio di eventi avversi cardiovascolari gravi nei pazienti con BPCO trattati con UMEC/VIL era simile a quello del placebo, mentre era superiore con GLI/FOR, GLI/IND 15,6/27,5  $\mu\text{g}$  e GLI/IND 50/110  $\mu\text{g}$  e inferiore con ACL/FOR e TIO/OLO<sup>44</sup>.

La possibilità che UMEC/VIL, così come altre combinazioni LAMA/LABA a dosi fisse, possa diminuire il rischio di eventi avversi cardiovascolari gravi è intrigante e merita attenzione. Nello studio CLAIM, in cui è stato utilizzato GLI/IND e che ha coinvolto pazienti con BPCO e documentate iperinsufflazione polmonare e malattia cardiovascolare stabile, anche se ha escluso quelli con aritmie, insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica instabile o ipertensione non controllata, la doppia broncodilatazione ha indotto miglioramenti dei parametri della funzione polmonare che si sono tradotti in un aumento approssimativo del 10% nel volume telediastolico ventricolare sinistro, con un miglioramento dell'indice cardiaco mediato dall'aumento del volume di eiezione<sup>45</sup>.

È da qualche tempo noto che l'iperinsufflazione può giocare un ruolo importante per quanto riguarda le dimensioni del cuore e la disfunzione cardiaca nei pazienti con BPCO<sup>46</sup>. Infatti, il rapporto fra capacità inspiratoria e capacità polmonare totale, che è un marcatore di iperinsufflazione<sup>47</sup>, si correla con le dimensioni della camera cardiaca ed è un indicatore indipendente di tali dimensioni dopo l'aggiustamento per la superficie corporea (Fig. 5).

La riduzione dell'intrappolamento dell'aria con una minore compressione del microcircolo polmonare media gli effetti della broncodilatazione sul riempimento cardiaco a causa di una aumentata perfusione<sup>48</sup>. Infatti, l'aumento del volume polmonare a fine espirazione può indurre una diminuzione del precarico e un aumento del post-carico di entrambi i ventricoli, oltre ad

aumentare l'interdipendenza ventricolare secondaria all'effetto dello *stretching* polmonare <sup>49</sup> (Fig. 5).

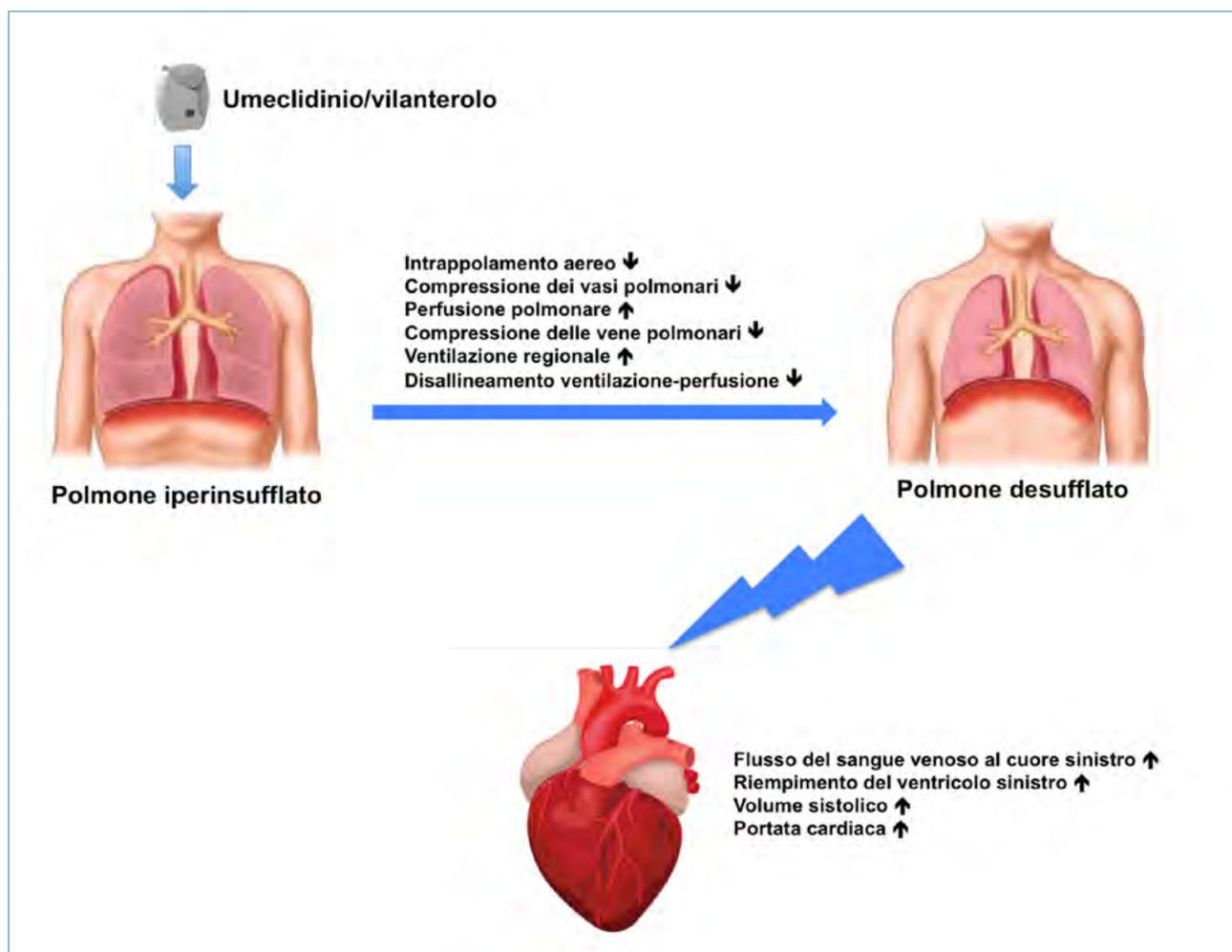
Un secondo meccanismo strettamente legato al primo è il miglioramento della ventilazione regionale dovuto alla broncodilatazione. L'aumento della ventilazione regionale potrebbe a sua volta risultare in un miglioramento del disallineamento ventilazione-perfusione, che di fatto migliora il flusso del sangue venoso al cuore sinistro <sup>48</sup>.

In effetti, in una popolazione di pazienti con BPCO prevalentemente moderata/severa, GLI/IND ha migliorato la ventilazione regionale e il flusso ematico nel microcircolo polmonare <sup>50</sup>. Ciò può, a sua volta, aver contribuito al miglioramento del riempimento cardiaco e della gittata cardiaca. Che la terapia di mantenimento per la BPCO, in particolare quella con LAMA + LABA, non solo migliora la funzione polmonare e gli esiti clinici riportati dal paziente, ma può avere anche un impatto

sul sistema cardiovascolare è confermato da un ampio studio osservazionale in cui la terapia di mantenimento della BPCO, soprattutto quella con la doppia broncodilatazione, ha aumentato le dimensioni dell'atrio sinistro, coerentemente con i risultati degli studi a breve termine <sup>51</sup>.

## Efficacia di UMEC/VIL nel mondo reale

Un'analisi retrospettiva osservazionale condotta negli Stati Uniti che ha utilizzato l'*Optum Research Database* ha permesso di documentare che i pazienti che sono stati trattati con UMEC/VIL hanno presentato un rischio e tassi di ricoveri legati alla BPCO significativamente minori rispetto a quanto registrato in quelli trattati con TIO <sup>52</sup>. I tassi di riammissione tra coloro con un primo ricovero di breve durata (1-3 giorni) sono stati nume-



**Figura 5.** La riduzione dell'intrappolamento dell'aria con una minore compressione del microcircolo polmonare media gli effetti della broncodilatazione sul riempimento cardiaco a causa di una aumentata perfusione. Un secondo meccanismo strettamente legato al primo è il miglioramento della ventilazione regionale dovuto alla broncodilatazione. L'aumento della ventilazione regionale potrebbe a sua volta indurre un miglioramento del disallineamento ventilazione-perfusione, che, di fatto, accresce il flusso del sangue venoso al cuore sinistro.

ricamente inferiori nella coorte UMEC/VIL rispetto alla coorte TIO. Inoltre, i pazienti con BPCO che hanno iniziato un trattamento con UMEC/VIL sono risultati più aderenti alla terapia e hanno impiegato più tempo prima di passare alla tripla terapia con inalatore multiplo rispetto a quelli che hanno iniziato il trattamento con FP/SALM<sup>53</sup>. L'uso di UMEC/VIL come terapia di mantenimento iniziale ha comportato costi medici totali legati alla BPCO significativamente più bassi di quelli di TIO grazie a un minor bisogno delle visite ambulatoriali verosimilmente per una maggiore aderenza alla terapia<sup>54</sup>. I dati presenti nell'*Optum Research Database* hanno dimostrato anche che i costi medici e il rischio di riacutizzazione sono risultati inferiori nei pazienti con una BPCO ad elevato costo di gestione e molte comorbidità trattati dall'inizio con UMEC/VIL rispetto a quelli che sono stati rilevati nei soggetti che hanno iniziato il trattamento con FP/SALM, budesonide/FOR o TIO<sup>40</sup>.

L'analisi del *Taiwan National Health Insurance Research Database* focalizzata sulla popolazione con BPCO ha evidenziato che, rispetto ai pazienti che hanno iniziato il trattamento con FP/SALM, quelli che hanno iniziato il trattamento con UMEC/VIL e GLI/IND hanno mostrato una riduzione del tasso di esacerbazioni moderate o gravi rispettivamente del 20% e dell'11%<sup>55</sup>.

## Perché utilizzare UMEC/VIL come iniziale trattamento di mantenimento

Anche se l'ottimizzazione della broncodilatazione, che richiede un'interferenza simultanea (blocco da un lato e stimolazione dall'altro) con i sistemi nervosi parasimpatico e simpatico<sup>12</sup>, non è suggerita dalle linee guida o dalle strategie per il trattamento della BPCO<sup>1,4</sup>, a nostro avviso è opportuno iniziare il trattamento dei pazienti con BPCO con una combinazione LAMA/LABA appena viene posta la diagnosi<sup>56</sup>. In effetti, se l'obiettivo delle terapie farmacologiche nella BPCO è quello di ridurre i sintomi, nonché migliorare lo stato di salute, aumentare la tolleranza all'esercizio e ridurre il rischio di riacutizzazioni<sup>1</sup>, rischio che è sempre possibile anche in pazienti con BPCO lieve<sup>57</sup>, le evidenze disponibili suggeriscono che ottimizzare il trattamento con la doppia broncodilatazione è l'approccio terapeutico più razionale.

La nostra opinione è pienamente supportata dai dati dello studio EMAX. L'analisi del gruppo di pazienti che non aveva ricevuto alcun altro trattamento di mantenimento per la BPCO nel mese precedente l'arruolamento nel già menzionato studio ha permesso di documentare che quelli fra i pazienti che erano stati trattati con UMEC/VIL presentavano alla fine delle 24 settimane di trattamento un miglioramento della fun-

zione polmonare e dei sintomi maggiore rispetto a quanto registrato nei pazienti che avevano ricevuto UMEC o SALM<sup>58</sup>. Inoltre, essi avevano fatto un minor uso di broncodilatatori al bisogno, e avevano accusato meno frequentemente un peggioramento della malattia. Nonostante la relativa scarsa numerosità di pazienti in ogni sottogruppo (250 individui rispettivamente nei sottogruppi UMEC/VIL e UMEC e 249 nel sottogruppo SALM), questi risultati supportano l'utilizzo precoce della doppia broncodilatazione nei pazienti con BPCO che sono sintomatici ma *naïve* rispetto a un trattamento di mantenimento con broncodilatatori.

Contro la nostra proposta di iniziare la terapia con una combinazione LAMA/LABA appena posta la diagnosi di BPCO, è stato argomentato che un numero significativo di pazienti con BPCO da lieve a moderata e paucisintomatica potrebbe non percepire alcun beneficio significativo dall'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione<sup>59</sup>. Inoltre, ci sono alcune preoccupazioni circa la sicurezza cardiovascolare a lungo termine, in particolare nei pazienti con importanti comorbidità cardiovascolari preesistenti. Pertanto, non sempre i LAMA/LABA possono essere utilizzati come trattamento di mantenimento iniziale per la BPCO.

L'evidenza che anche nella vita reale l'utilizzo di UMEC/VIL non ha aumentato il tasso degli eventi cardiovascolari indesiderati registrati con UMEC in monoterapia<sup>42</sup> ci fa ritenere che le preoccupazioni espresse da Barrecheguren e Miravittles<sup>59</sup> siano eccessive. È auspicabile, quindi, che uno studio pragmatico nella vita reale della durata di almeno un anno esplori le differenze che possono esserci in termini di esiti clinici quando il trattamento è iniziato con UMEC/VIL piuttosto che con il solo UMEC.

Comunque, a prescindere da ogni altra considerazione, l'introduzione in terapia delle combinazioni LAMA/LABA in un unico erogatore ha rappresentato certamente un importante progresso nel trattamento della BPCO, in particolare quando si devono trattare pazienti con malattia grave e molto grave.

## Conflitto di interessi

M. Cazzola è stato relatore in convegni/congressi o componente di *board* scientifici sponsorizzati da Abdi Ibrahim, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Cipla, Edmond Pharma, GlaxoSmithKline, Glenmark, Lallemand, Menarini Group, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Teva, Verona Pharma e Zambon, ed è o è stato consulente di ABC Farmaceutici, AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, Edmond Pharma, Lallemand, Novartis, Ockham Biotech, VeronaPharma e Zambon.

P. Rogliani ha riportato sponsorizzazioni e compensi personali da Almirall, AstraZeneca, Biofutura, Boehringer

Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Menarini Group, Mundipharma e Novartis, e ha partecipato come relatrice a convegni/congressi sponsorizzati da Almirall, AstraZeneca, Biofutura, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Edmond Pharma, GlaxoSmithKline, Menarini Group, Mundipharma e Novartis. Almirall, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Novartis e Zambon hanno finanziato il suo dipartimento.

L. Calzetta ha partecipato come componente di *board* scientifici sponsorizzati da ABC Farmaceutici, Boehringer Ingelheim e Novartis, ha ricevuto supporto non finanziario da AstraZeneca, borse di ricerca parzialmente finanziate da Almirall, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici e Novartis, ed è o è stata consulente di ABC Farmaceutici, Edmond Pharma, Ockham Biotech, Verona Pharma e Zambon. Almirall, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Novartis e Zambon hanno finanziato il suo dipartimento.

M.G. Matera ha partecipato come relatrice a convegni/congressi sponsorizzati da ABC Farmaceutici, Almirall, AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline e Novartis, ed è stata consulente di Chiesi Farmaceutici e GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline e Novartis hanno finanziato il suo dipartimento.

Gli autori non hanno altre affiliazioni rilevanti o coinvolgimento finanziario con qualsiasi organizzazione o ente con un interesse o un conflitto finanziario con l'argomento o i materiali discussi nel manoscritto, a parte quelli dichiarati.

## Bibliografia

- Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Dransfield MT, Bailey W, Crater G, et al. Disease severity and symptoms among patients receiving monotherapy for COPD. *Prim Care Respir J* 2011;20:46-53. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00059>
- Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. *Clin Chest Med* 2014;35:191-201. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.005>
- Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0625ST>
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504. <https://doi.org/10.1124/pr.111.004580>
- Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators for airway disease. In: Janes SM, ed. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Vol. 2. Elsevier, Academic Press 2022, pp. 712-728.
- Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: which link? *Allergy* 2021;76:1990-2001. <https://doi.org/10.1111/all.14766>
- Koarai A, Ichinose M. Possible involvement of acetylcholine-mediated inflammation in airway diseases. *Allergol Int* 2018;67:460-466. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.02.008>
- Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-267. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.003>
- 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>
- Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2018;40:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.011>
- Matera MG, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev* 2020;72:218-252. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018150>
- Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2016;17:70. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0386-8>
- Calzetta L, Rogliani P, Page C, et al. Pharmacological characterization of the interaction between tiotropium bromide and olodaterol on human bronchi and small airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.03.004>
- Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, et al. Dual LABA/LAMA bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: why, when, and how. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:261-264. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1442216>
- Calzetta L, Rogliani P, Facciolo F, et al. Pharmacological characterization of the interaction between umeclidinium and vilanterol in human bronchi. *Eur J Pharmacol* 2017;812:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.07.026>
- Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: results from two randomised controlled trials. *Respir Med* 2016;112:65-74. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.001>
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>
- Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, et al. Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Adv Ther* 2017;33:2188-2199. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0430-6>
- Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017;26:160043. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>

- 21 Ismaila AS, Czira A, Haeussler K, et al. Comparative efficacy of UMEC/VI versus other bronchodilators for the treatment of COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:A2791.
- 22 Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1193-9>
- 23 Beeh KM, Burgel PR, Franssen FME, et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:139-149. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1794CI>
- 24 Beeh KM. The role of bronchodilators in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:241-247. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.4.241>
- 25 Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, et al. Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Drugs R D* 2016;16:217-227. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0131-2>
- 26 Kerwin E, Ferguson GT, Sanjar S, et al. Dual bronchodilation with Indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung* 2017;195:739-747. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0055-9>
- 27 Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther* 2017;34:2518-2533. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4>
- 28 Alcázar Navarrete B, Boucot I, Naya I, et al. Umeclidinium/vilanterol versus tiotropium/olodaterol in maintenance-naïve patients with moderate symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis. *Pulm Ther* 2018;4:171-183. <https://doi.org/10.1007/s41030-018-0057-7>
- 29 Maltais F, Ferguson GT, Feldman GJ, et al. A randomized, double-blind, double-dummy study of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler relative to umeclidinium/vilanterol dry powder inhaler in COPD. *Adv Ther* 2019;36:2434-2449. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01015-3>.
- 30 Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, et al. Comparative studies of dual bronchodilation in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;91. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1625>
- 31 Cheng SL. Comparison of effectiveness using different dual bronchodilator agents in chronic obstructive pulmonary disease treatment. *J Clin Med* 2021;10:2649. <https://doi.org/10.3390/jcm10122649>
- 32 Gong Y, Lv Y, Liu H, et al. Quantitative analysis of efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations in the treatment of stable COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666211066068. <https://doi.org/10.1177/17534666211066068>
- 33 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>
- 34 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>
- 35 Cazzola M, Rogliani P. LABA/LAMA combinations instead of LABA/ICS combinations may prevent or delay exacerbations of COPD in some patients. *Evid Based Med* 2016;21:222. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110525>
- 36 Vogelmeier CF, Chapman KR, Miravittles M, et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1125-1134. <https://doi.org/10.2147/COPD.S160011>
- 37 Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1189-1197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0193OC>
- 38 Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. 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>
- 39 Kalhan R, Slade D, Ray R, et al. Umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol, and tiotropium as initial maintenance therapy in patients with COPD who have high costs and comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1149-1161. <https://doi.org/10.2147/COPD.S298032>
- 40 Rogliani P, Cazzola M, Calzetta L. Cardiovascular disease in chronic respiratory disorders and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2178-2180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.068>
- 41 Requena G, Dedman D, Quint JK, et al. The utilization and safety of umeclidinium and umeclidinium/vilanterol in UK primary care: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:629-642. <https://doi.org/10.2147/COPD.S291931>
- 42 Naccarelli G, Finkle J, Chopra B, et al. Cardiovascular safety of umeclidinium/vilanterol in COPD: results from eight randomized clinical trials [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A3766.
- 43 Rogliani P, Matera MG, Ritondo BL, et al. Efficacy and cardiovascular safety profile of dual bronchodilation therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a bidimensional analysis across fixed-dose combinations. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;59:101841. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101841>
- 44 Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-378. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7)

- 45 Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010;138:32-38. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2810>
- 46 Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-597. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-867OC>
- 47 Watz H. On trapped air and trapped blood in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1047-1048. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0061ED>
- 48 García-Río F. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and therapeutic relevance. *BRN Rev* 2020;6:67-86.
- 49 Vogel-Claussen J, Schönfeld CO, Kaireit TF, et al. Effect of indacaterol/glycopyrronium on pulmonary perfusion and ventilation in hyperinflated patients with chronic obstructive pulmonary disease (CLAIM). A double-blind, randomized, crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1086-1096. <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0995OC>
- 50 Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, et al. COPD maintenance medication is linked to left atrial size: results from the COSYCONET cohort. *Respir Med* 2021;185:106461. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106461>
- 51 Slade D, Ray R, Moretz C, et al. Hospital admission and readmission among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Ther* 2021;7:203-219. <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00151-y>
- 52 Moretz C, Sharpsten L, Bengtson LG, et al. Real-world effectiveness of umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019,14:1721-1737. <https://doi.org/10.2147/COPD.S204649>
- 53 Slade D, Ray R, Moretz C, et al. Time-to-first exacerbation, adherence, and medical costs among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2021;21:253. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01612-5>
- 54 Wang MT, Lai JH, Huang YL, et al. Comparative effectiveness and safety of different types of inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist plus inhaled long-acting muscarinic antagonist vs inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist plus inhaled corticosteroid fixed-dose combinations in COPD a propensity score-inverse probability of treatment weighting cohort study. *Chest* 2021;160:1255-1270. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.025>
- 55 Cazzola M, Matera MG. POINT: Should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD? Yes. *Chest* 2018;154:746-748. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.022>
- 56 Krus AL, Ställberg B, Jones RC, et al. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study. *PLoS One* 2014;9:e90145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090145>
- 57 Bjermer L, Boucot IH, Maltais F, et al. Dual bronchodilator therapy as first-line treatment in maintenance-naïve patients with symptomatic COPD: a pre-specified analysis of the EMAX trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1939-1956. <https://doi.org/10.2147/COPD.S291751>
- 58 Barrecheguren M, Miravittles M. COUNTERPOINT: should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD? No. *Chest* 2018;154:749-751. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.024>