

## DAI GRANDI TRIAL CLINICI UNA MIGLIORE GESTIONE DELLA BPCO

C. Saltini<sup>1</sup>, M. Cazzola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Malattie Respiratorie, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma;

<sup>2</sup>Programma Dipartimentale di Farmacologia Respiratoria, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

La crescente prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (1), ha portato, soprattutto a causa della notevole difficoltà che s'incontra nello sviluppare nuove terapie, ad un'attiva ricerca su come migliorare l'uso dei farmaci correntemente disponibili. A tal fine sono, stati disegnati grandi studi clinici miranti a determinare se specifici singoli farmaci o differenti strategie terapeutiche sono capaci di modificare la storia naturale della BPCO e i singoli aspetti della malattia.

La necessità di esplorare l'impatto delle terapie sui singoli aspetti della malattia deriva dall'essere la BPCO una malattia che presenta più componenti quali la broncoostruzione, l'infiammazione delle vie aeree e sistemica, le modifiche strutturali causate dal rimodellamento delle vie aeree e dall'enfisema, e la disfunzione mucociliare (1). La terapia della BPCO è stata classicamente focalizzata sulle alterazioni del flusso aereo e sul declino della funzione respiratoria. Poiché i sintomi della BPCO riflettono la natura complessa della BPCO, l'approccio terapeutico corrente ha come bersagli sia l'infiammazione che sottende la BPCO che i sintomi legati alle alterazioni della ventilazione (1).

I primi dei recenti grandi studi clinici a lungo termine nella BPCO, fra cui il Lung Health Study-2 (LHS-2) (2), il Copenhagen City Lung Study (CCLS) (3), lo Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE) (4) e lo European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EUROSCOP) (5), hanno esaminato primariamente l'impatto dei corticosteroidi inalati (CSI). Un'analisi combinata di questi studi, insieme con quella di alcuni trial a più

breve termine, ha suggerito che gli CSI potrebbero essere efficaci nel ridurre la mortalità generale nella BPCO stabile (6).

La terapia con CSI è risultata capace di migliorare la funzione ventilatoria dei pazienti con BPCO ex fumatori piuttosto che nei fumatori attivi, almeno nei primi sei mesi di trattamento, e per di più essa sembra più efficace nelle femmine che nei maschi (7). Peraltro, nei pazienti che hanno completato lo studio, la terapia con CSI ha dimostrato di non essere capace di prevenire il declino del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS, o FEV<sub>1</sub> nella dizione anglosassone) dopo i primi sei mesi di trattamento (7).

In seguito, diversi ed importanti studi clinici hanno valutato l'impatto dei broncodilatatori, somministrati insieme alla terapia con CSI, sul broncospasmo e sull'infiammazione. Lo studio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) (8) è stato il primo grande trial controllato ad esplorare gli effetti della terapia di combinazione nella BPCO. Il disegno e le dimensioni dello studio avevano lo scopo di valutare l'effetto della combinazione salmeterolo fluticasone (CSF) in confronto a salmeterolo, fluticasone o placebo da soli somministrati per tre anni; l'efficacia del trattamento era misurata primariamente mediante la mortalità generale. Al termine dello studio, la differenza dei tassi di mortalità fra i gruppi di studio non ha raggiunto la significatività statistica (hazard ratio 0,825;  $P=0,052$ ). La terapia di combinazione era associata con un più basso rischio di morte rispetto al placebo, con tassi di mortalità rispettivamente del 12,6% e del 15,2%, e con una riduzione del rischio generale di mortalità del 2,6% e, comunque, il rischio di morte era significativamente ridotto dalla terapia

di combinazione in confronto al fluticasone ( $P=0,007$ ), ma non al salmeterolo ( $P=0,481$ ).

Un altro studio di grande dimensione (1.323 pazienti con BPCO grave) della durata di due anni, condotto in doppio cieco, in doppia simulazione e in parallelo, lo studio INSPIRE (9) (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations), ha comparato l'efficacia della CSF con quella del tiotropio. In considerazione della raccomandazione delle linee guida GOLD per la terapia del paziente con frequenti riacutizzazioni (1), la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO è stata scelta come misura primaria di efficacia, ma lo studio non ha dimostrato differenze significative fra i due trattamenti per quello che attiene a questo indicatore di efficacia, anche se ha permesso di registrare una riduzione marginale del numero di riacutizzazioni che hanno richiesto l'ospedalizzazione nel braccio trattato con tiotropio. Va evidenziato che nei pazienti in terapia con tiotropio, le riacutizzazioni sono state più frequentemente trattate con corticosteroidi, mentre i pazienti in terapia con CSF sono stati trattati usualmente con antibiotici, anche se il loro uso è stato generalmente guidato presentazione clinica del paziente piuttosto che dal risultato degli esami microbiologici. Per di più, nel braccio dello studio trattato con SFC si è osservata una più elevata incidenza di polmoniti (6%) rispetto al braccio trattato con tiotropio (3%,  $P<0,008$ ). Lo studio ha, poi, evidenziato che la mortalità è stata inferiore nel braccio trattato con CSF, anche se va detto che la numerosità della popolazione arruolata non garantiva un potere statistico alla determinazione di differenze in tale indicatore d'efficacia. Infine, i pazienti che hanno assunto CSF si sono ritirati con minor frequenza dallo studio. Tuttavia, se si considerano solo i pazienti che non avevano una storia d'assunzione di CSI nel passato al momento dell'arruolamento, la frequenza di ritiri dallo studio è stata simile nei due bracci (rispettivamente 106/339 vs. 113/325 nei sottogruppi CSF e tiotropio;  $P=0,38$ ). Il numero d'abbandoni è stato, invece, significativamente più alto nel sottogruppo dei pazienti (circa il 50% dei soggetti arruolati) che avevano una storia d'assunzione di CSI prima dello studio (126/319 vs. 166/340;  $P=0,02$ ).

Il più recente trial di grande dimensione, lo studio UPLIFT (10) (Understanding the Potential Long-

Term Impacts on Function with Tiotropium), è stato disegnato sulla scorta di un'analisi post-hoc condotta da Anzueto e Colleghi (11) di due grandi sperimentazioni cliniche del tiotropio, che però non includevano la spirometria post-broncodilatatore, la quale suggeriva che il tiotropio può ridurre la velocità del declino del VEMS, almeno nel periodo di un anno di studio. Questa osservazione ha portato ad ipotizzare che il tiotropio potesse essere capace di modificare la velocità di declino del VEMS con un impatto nel lungo termine sulla storia naturale della BPCO. Lo studio UPLIFT ha incluso 5.993 pazienti con BPCO che sono stati randomizzati (1:1) a ricevere 18 µg tiotropio o placebo una volta al giorno, entrambi erogati mediante Handi-Haler. Lo studio è durato quattro anni durante i quali i pazienti potevano assumere qualsivoglia terapia prescritta dal medico di famiglia con esclusione degli anticolinergici.

La terapia con il tiotropio non è riuscita a ridurre la velocità di declino del VEMS in modo statisticamente significativo nell'intera popolazione dello studio, ma lo ha fatto nei pazienti che all'arruolamento che non stavano assumendo CSI o  $\beta$ -agonisti a lunga durata. In questo segmento della popolazione, il declino del VEMS post-broncodilatatore è apparso ridotto ( $40\pm 3$  ml) significativamente nel braccio tiotropio rispetto al braccio placebo ( $47\pm 3$  ml,  $P=0,046$ ). Un risultato simile è stato osservato anche nei pazienti con BPCO in stadio GOLD II (dati non pubblicati).

Va, comunque, rilevato che il tiotropio ha indotto un significativo ritardo nella comparsa di riacutizzazioni (mediana di 4,1 mesi;  $P<0,001$ ) in confronto al controllo. Anche il numero di riacutizzazioni per anno (14%;  $P<0,001$ ) ed il rischio di riacutizzazioni gravi che hanno richiesto il ricovero in ospedale (hazard ratio 0,86;  $P<0,002$ , in confronto al controllo) sono risultati significativamente ridotti.

Un'altra importante osservazione dallo studio UPLIFT è stata la significativa riduzione del 16 per cento del rischio di morte ( $p=0,016$ ) durante il periodo di trattamento nel gruppo tiotropio. Durante i quattro anni dello studio l'effetto del trattamento sulla sopravvivenza perdurava anche quando venivano inclusi i casi di morte dopo la interruzione del farmaco allo studio ( $p=0,034$ ). Infine, il rischio di mortalità, valutato trenta giorni dopo la conclusione dello studio risultava in una riduzione dell'11 per-

cento, che non raggiungeva la significatività statistica ( $p=0.086$ ) (Figura 1).

Non è facile confrontare questi studi recenti poiché il loro disegno e la loro durata, ma anche le popolazioni di pazienti arruolate, erano differenti. Va precisato che gli studi clinici di lungo periodo nella BPCO sono di difficile esecuzione per diversi motivi. Prima di tutto, non è semplice reclutare pazienti per studi protratti nel tempo, ma soprattutto, non è facile mantenerli entro lo studio per tutta la sua durata. Secondo, molti dei pazienti con BPCO soffrono di condizioni morbose associate alla BPCO e queste condizioni possono avere un rilievo preponderante nella sintomatologia e nel decorso clinico del paziente ed essere determinanti del risultato clinico finale. Terzo, l'aggiustamento della terapia della BPCO è in genere nella direzione dell'aumento, e non della riduzione, della dose e del numero dei farmaci, come, invece, spesso viene fatto in molti studi clinici (12). Di più, noi tendiamo a trattare i pazienti con BPCO come se essi soffrissero di un'unica malattia. Di fatto però, le popolazioni di pazienti con BPCO esaminate negli studi clinici sono eterogenee per la presenza di fenotipi differenti (13, 14). È verosimile, dunque, che una migliore definizione dei fenotipi della BPCO potreb-

be permetterci d'identificare correttamente quei pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente del trattamento con CSI, distinguendoli da quelli che meglio risponderebbero al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Va evidenziato che per il paziente i miglioramenti dei sintomi, della frequenza delle riacutizzazioni e della qualità di vita sono soggettivamente più importanti di quanto non lo sia il rallentamento del declino del VEMS *per se*, anche se la gravità della BPCO è misurata sul VEMS e la riduzione del VEMS si riflette in un peggioramento soggettivo. Dal momento che le misure del VEMS possono non correlare direttamente con la soggettività del paziente, un approccio terapeutico sintomatico può essere più utile<sup>15</sup> in quanto aiuta il medico a personalizzare il trattamento e ad adottare una strategia tesa ad un progressivo aumento della terapia al fine di controllare le variazioni dei sintomi (16).

Ovviamente, i rischi, oltre che i costi ed i benefici, dei trattamenti inalatori devono essere soppesati attentamente in vista della prescrizione. Mentre gli studi TORCH (8) e INSPIRE (9) hanno documentato che i pazienti con BPCO regolarmente trattati con un CSI sono a rischio di polmonite, i dati dal-

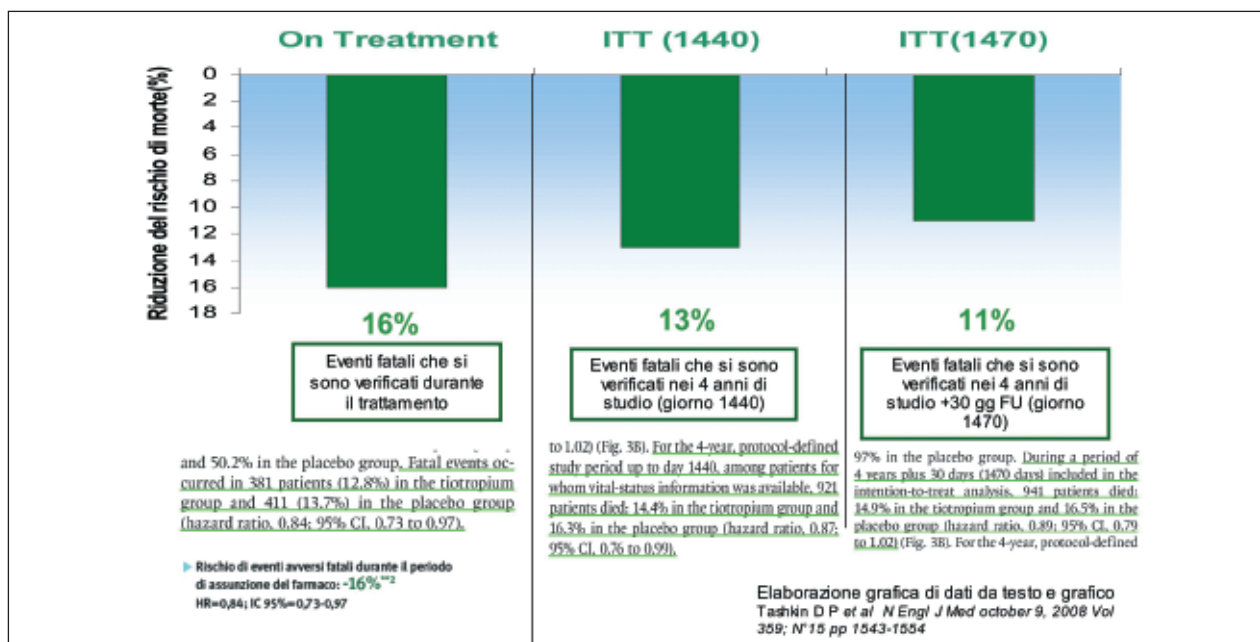


Fig. 1. Riduzione della mortalità con Tiotropio secondo le diverse analisi

l'UPLIFT<sup>10</sup> dimostrano che il tiotropio non aumenta il pericolo di morte per cause cardiovascolari, di infarto del miocardio e di ictus. Per di più, la disamina degli eventi avversi osservati in questo studio, al contrario di quanto notato da Wedzicha e Colleghi (9) nello studio INSPIRE, suggerisce che il trattamento con tiotropio si associa ad un diminuito rischio di eventi avversi seri, compresi quelli cardiovascolari. Questa informazione è sicuramente importante perché proviene da un trial della durata di quattro anni e smentisce in pieno le conclusioni di un recente studio di post-marketing il quale ha suggerito che il trattamento con tiotropio aumenta il rischio d'infarto del miocardio e di morte per causa cardiovascolare (17).

Infine, lo studio UPLIFT suggerisce non solo che i pazienti con BPCO moderata traggono un importante beneficio funzionale e clinico dalla terapia broncodilatatrice anticolinergica a lunga durata, ma anche che gli ammalati in fase più avanzata della malattia possono migliorare grazie ad un approccio terapeutico che includa combinazioni farmacologiche complesse. Queste comportano sia l'uso dell'anticolinergico con il CSI che quello dell'anticolinergico con un broncodilatatore  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione combinati o meno ad un CSI. Questa è un'informazione di fondamentale importanza se consideriamo che i pazienti con BPCO, anche nelle fasi più avanzate della malattia, sono spesso trattati unicamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno o, addirittura, non sono assolutamente trattati (18).

## REFERENCES

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55
2. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9
3. Vestbo J, Srensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-23
4. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53
6. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-7
7. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682-9
8. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
9. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54
11. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, et al. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 75-81
12. Marchand E. Treatment step down should be avoided at entry in COPD therapeutic trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 105-6
13. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* 2008; 102: 367-76
14. Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest* 2008; 134: 623-7
15. Cooper, CB, Tashkin, DP. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2005; 330: 640-4
16. Cazzola M, Matera MG. To add, or not to add an inhaled corticosteroid in moderate COPD: that is the question. *Chest* 2008; 134: 223-5
17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-50
18. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease in Italy. *Respir Med* (in press)