

## COMPRENDERE LA BPCO, IL CONTRIBUTO DELLE ANALISI POST-HOC DELLO STUDIO UPLIFT

Mario Cazzola<sup>1</sup>, Cesare Saltini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programma Dipartimentale di Farmacologia Clinica Respiratoria; <sup>2</sup>U.O.C. di Malattie Respiratorie, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario "Tor Vergata", Roma



### I trials TORCH e UPLIFT

L'esigenza di comunicare la grande quantità di dati originati dai due recenti fondamentali studi che hanno esplorato la validità di trattare farmacologicamente e per un lungo periodo i pazienti affetti da BPCO, il TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) e l'UPLIFT (Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium), è la ragione per la quale in questi ultimi mesi la letteratura pneumologia si è arricchita di nuovi articoli focalizzati su analisi post-hoc di questi due grandi trials. Queste analisi, per l'originalità e l'importanza delle informazioni in essi contenute, non possono in alcun modo essere considerate pubblicazioni ridondanti (1).

Lo studio TORCH è stato disegnato e potenziato per valutare l'effetto di tre anni di trattamento con la combinazione salmeterolo/fluticasone, salmeterolo da solo, fluticasone da solo o placebo sulla mortalità da qualsiasi causa in 6112 pazienti (2). La riduzione della mortalità nel gruppo trattato con la combinazione salmeterolo/fluticasone non è risultata statisticamente significativa rispetto al placebo ( $p=0.052$ ), ma la combinazione ha ridotto la frequenza annuale delle riacutizzazioni e ha migliorato lo stato di salute e i valori spirometrici quando è stata paragonata al placebo ( $p<0.001$  per tutti i confronti). È opportuno evidenziare che lo stato di salute e i valori spirometrici sono migliorati maggiormente nel gruppo trattato con la combinazione salmeterolo/fluticasone che in quelli che avevano ricevuto salmeterolo o fluticasone da soli (2). Lo studio UPLIFT, che ha arruolato 5993 pazienti randomizzati a ricevere 18 µg di tiotropio o placebo una volta al dì per 4 anni, in aggiunta a tutta la terapia respiratoria prescritta dal medico curante, esclusi altri anticolinergici, ha verificato l'ipotesi che un trattamento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione come il tiotropio potesse rallentare il declino della funzione respiratoria (nello specifico del FEV<sub>1</sub>) (3). Il trattamento con tiotropio si è associato con miglioramenti della funzione polmonare e della qualità della vita e con una riduzione delle riacutizzazioni durante i 4 anni di studio, ma non ha ridotto in maniera significativa il declino del FEV<sub>1</sub> (3). Comunque, il tiotropio ha ridotto la morbilità respiratoria (incluso il rischio di insufficienza respiratoria) e quella cardiaca (3).

Poiché questi due ampi studi non hanno raggiunto l'obiettivo primario un'analisi superficiale dei loro risultati ci potrebbe indurre a ritenere che il trattamento per la BPCO sia ancora insufficiente, invece essi hanno dimostrato benefici sostanziali su importanti esiti terapeutici quali la frequenza delle riacutizzazioni, l'entità dei sintomi, lo stato di salute del paziente che, a nostro avviso, sono ben più importanti per il singolo paziente delle modifiche del FEV<sub>1</sub> per se (4).

Le dimensioni degli studi TORCH e UPLIFT conferivano ad essi un potere statistico sufficiente a condurre analisi post-hoc degli esiti secondari e sono state condotte diverse analisi a posteriori al fine di comprendere il reale impatto dei trattamenti su questi esiti terapeutici considerati secondari solo dal disegno originale del singolo studio. Queste analisi ci stanno permettendo di comprendere meglio l'impatto dei trattamenti esaminati e, quindi, la vera importanza di questi studi, e di dare una giustificazione alla discordanza fra il mancato raggiungimento degli obiettivi primari previsti e il fatto che, invece, la pratica clinica quotidiana ci dimostra che l'uso corretto dei farmaci attualmente a nostra disposizione permette un buon controllo della malattia.

### Analisi a posteriori del trial TORCH

Celli et al. (5) hanno riportato una dettagliata analisi dei dati relativi al declino del FEV<sub>1</sub>. Utilizzando i dati provenienti da oltre 26.000 misurazioni del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore effettuate durante il follow-up, gli Autori hanno riscontrato che la velocità del declino del FEV<sub>1</sub> tra 6 mesi e 3 anni dopo la randomizzazione era significativamente minore con la combinazione salmeterolo/fluticasone (39 ml/anno) e fluticasone o salmeterolo da soli (42 ml/anno), rispetto al placebo (55 ml/anno). Gli Autori hanno anche notato l'esistenza di un'associazione tra frequenza delle riacutizzazioni insorte nel corso dello studio e declino del FEV<sub>1</sub>. Tuttavia, fra i pazienti che non hanno avuto riacutizzazioni durante lo studio, la velocità del declino del FEV<sub>1</sub> è stata significativamente maggiore nel gruppo trattati con placebo rispetto a quelli che avevano assunto trattamenti attivi (56 ml/anno rispetto a 27-31 ml/anno), il che suggerisce che l'effetto da un trattamento attivo sulle riacutizzazioni non è stato l'unico meccanismo

responsabile della ridotta velocità del declino del FEV<sub>1</sub>. Quest'analisi retrospettiva ha permesso anche di identificare due nuovi fattori associati con il declino del FEV<sub>1</sub>, specificamente l'indice di massa corporea (BMI) e la regione di origine del paziente. Insieme con le variabili già note, come la funzione polmonare basale, l'abitudine al fumo, e la frequenza delle riacutizzazioni, essi possono contribuire a spiegare le differenze osservate tra i soggetti nel declino del FEV<sub>1</sub>. La diminuzione della funzione polmonare è stata inferiore (35 ml/anno) nei pazienti con un BMI di 29 o superiore, più elevata nei pazienti con un BMI compreso tra 25 e 29 (42 ml/anno), ma è risultata massima (51 ml/anno) nei pazienti con un BMI inferiore a 25. Tutto ciò suggerisce l'esistenza di un'associazione tra le conseguenze sistemiche della malattia e la progressione della malattia nei polmoni ma non indica la causalità. I pazienti di sesso femminile hanno perso FEV<sub>1</sub> ad un ritmo più lento rispetto ai pazienti di sesso maschile. Tra quelli che hanno smesso di fumare nel corso dello studio, le donne hanno perso in media 22 ml/anno, mentre gli uomini hanno perso in media 30 ml/anno. Nei fumatori, i valori sono stati 54 e 66 ml/anno, rispettivamente. Nell'insieme, le donne hanno perso 39 ml/anno, mentre gli uomini hanno perso 47 ml/anno, indipendentemente dall'abitudine al fumo. Questa differenza è scomparsa quando la velocità del declino del FEV<sub>1</sub> è stata espressa in variazione percentuale in un anno, con le donne che hanno perso il 4.2% contro il 3.9% per anno osservato negli uomini. Tali risultati suggeriscono che questa differenza fra i sessi nel declino del FEV<sub>1</sub> era legata alle dimensioni delle vie aeree piuttosto che a differenze biologiche intrinseche nella progressione della BPCO.

In un'altra analisi a posteriori sono stati valutati gli effetti della combinazione salmeterolo/fluticasone su mortalità, esacerbazioni, funzione polmonare e qualità della vita, tenendo conto dello stadio GOLD di appartenenza di ciascun soggetto, ponendo particolare attenzione sui pazienti con malattia allo stadio GOLD II anche perché circa un terzo della popolazione arruolata nello studio TORCH era classificabile come appartenente allo stadio GOLD II (6). L'analisi ha documentato che la combinazione salmeterolo/fluticasone ha ridotto le riacutizzazioni di grado moderato-grave e migliorato lo stato di salute

e il FEV<sub>1</sub> in tutti gli stadi GOLD. Gli effetti del trattamento sul FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore hanno seguito un andamento analogo in tutte gli stadi GOLD. La velocità del declino del FEV<sub>1</sub> tendeva ad essere lievemente inferiore allo stadio GOLD IV, rispetto allo stadio II. La combinazione salmeterolo/fluticasone ha ridotto la velocità del declino del FEV<sub>1</sub> di 16 ml/anno rispetto al placebo nei pazienti allo stadio GOLD II e di 11 ml/anno nei pazienti allo stadio IV. La combinazione salmeterolo/fluticasone si è associata anche ad una riduzione della mortalità nei pazienti appartenenti allo stadio GOLD II, rispetto al placebo. Nei pazienti allo stadio GOLD II, il rischio di morte è stato ridotto del 33%. La riduzione del rischio assoluto è stata pari al 3.6%. Il rischio di morte si è ridotto del 5% nei pazienti allo stadio GOLD III e del 30% nei pazienti allo stadio IV GOLD. La probabilità di polmonite con la combinazione salmeterolo/fluticasone nei pazienti allo stadio GOLD II è stata inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale.

L'analisi farmaco-economica dei dati dello studio TORCH ha, invece, dimostrato che la combinazione salmeterolo/fluticasone è più efficace e ha un rapporto incrementale costo/efficacia più basso (rispetto al placebo) quando paragonata a fluticasone o salmeterolo utilizzati da soli e, quindi, questa terapia di combinazione è preferibile all'uso delle monoterapie testate per motivi di efficienza (7).

### Analisi a posteriori del trial UPLIFT

Considerato che ben 2739 partecipanti allo studio UPLIFT (tiotropio, n=1384; controllo, n=1355), che rappresentavano il 46% della popolazione randomizzata, esibivano alla randomizzazione una malattia classificabile come appartenente allo stadio GOLD II, Decramer et al. (8) hanno condotto una sottoanalisi dei dati generati dallo studio, focalizzandosi su questa specifica popolazione. La presenza di uno stadio GOLD II è stata stabilita in questo studio quando il valore del FEV<sub>1</sub> dopo broncodilatatore era compreso tra il 50% e il 70% del teorico. Tiotropio ha indotto una ma significativa riduzione della velocità del declino del FEV<sub>1</sub> dopo broncodilatatore. Anche se le riacutizzazioni nei pazienti inclusi in questa sottoanalisi sono state meno frequenti di quanto non lo siano state nei pazienti con malattia più grave, il

trattamento con tiotropio ha ugualmente ridotto la loro frequenza. Il rischio di riacutizzazioni che richiedevano il ricovero in ospedale nei pazienti con BPCO GOLD fase II è stato inferiore nel gruppo tiotropio rispetto al gruppo di controllo. Il numero medio di ricoveri ospedalieri legati alle riacutizzazioni per paziente-anno è stato ugualmente inferiore, ma la differenza non era significativa. Un'ulteriore analisi dei sottogruppi ha suggerito che il rischio di una riacutizzazione è stato più basso nel gruppo tiotropio rispetto al gruppo di controllo nei pazienti trattati con corticosteroidi per via inalatoria al momento dell'arruolamento. Tiotropio ha anche migliorato lo stato di salute e si è associato con una più bassa mortalità per qualsiasi causa rispetto al placebo. Tuttavia, a causa della bassa incidenza della mortalità, quest'ultima differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Tashkin et al. (9) hanno, invece, utilizzato il database dello studio UPLIFT per esaminare in maniera approfondita l'eventuale esistenza di una relazione tra lo stato di fumatore e le modifiche della funzione polmonare e gli esiti riportati dai pazienti in seguito alla terapia di mantenimento con tiotropio nei fumatori continui, cioè coloro che erano risultati fumatori in tutte le visite, nei fumatori intermittenti, cioè coloro che non fumavano solo al momento di alcune delle visite ma non di tutte, e negli ex fumatori, ovvero coloro che non fumavano in tutte le visite, tenendo in considerazione l'influenza confondente del concomitante uso di farmaci dell'apparato respiratorio. I fumatori continui e quelli intermittenti hanno mostrato risultati peggiori in termini di declino della funzione polmonare rispetto ai reali ex-fumatori ma nessuno di questi sottogruppi di fumatori ha mostrato un minore effetto di tiotropio sul declino del FEV<sub>1</sub>. Sebbene l'endpoint primario dello studio UPLIFT sia stato la velocità del declino del FEV<sub>1</sub> nel periodo compreso tra 30 giorni e 48 mesi dopo la randomizzazione e il suo andamento sia risultato simile nei gruppi di trattamento nell'ambito di ciascuna delle tre categorie di comportamento rispetto al fumo, significativi miglioramenti nella funzione polmonare (FEV<sub>1</sub>, FVC e SVC) sono stati osservati con tiotropio rispetto al gruppo di controllo nell'ambito di ciascuna delle tre categorie di fumatori durante tutto il trial. I miglioramenti nel gruppo dei fumatori continui sono risultati numericamente superiori

rispetto ai fumatori intermittenti o agli ex-fumatori. Questo comportamento è stato evidente sia un mese che 48 mesi dopo l'inizio del trattamento. Comunque, tiotropio ha anche indotto una riduzione del rischio e della frequenza delle riacutizzazioni in tutte le categorie di fumatori con un impatto statisticamente significativo negli ex-fumatori. Negli ex-fumatori e nei fumatori intermittenti trattati con tiotropio vi è stato, rispettivamente, il 13% e 18% in meno di probabilità di riacutizzazioni necessitanti di ricovero ospedaliero, anche se non si è notata alcuna differenza nei fumatori continui. L'analisi ha anche documentato miglioramenti statisticamente significativi nella qualità della vita correlata con la salute sia in quelli che continuavano a fumare che negli ex-fumatori quando trattati con tiotropio. Tiotropio ha pure causato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause negli ex-fumatori, una tendenza verso un effetto beneficio sulla mortalità nei fumatori intermittente, ma non è risultato efficace in tal senso nei fumatori continui.

Celli et al. (10) hanno condotto un'analisi degli effetti del tiotropio e dell'interruzione della sua assunzione sulla mortalità molto più approfondita rispetto a quella riportata nell'articolo originale (3). L'analisi ha documentato che i pazienti deceduti avevano una malattia più grave all'ingresso nello studio, erano più anziani, avevano un più basso BMI ed erano frequentemente di sesso maschile. Comunque, la mortalità è stata significativamente inferiore nei pazienti randomizzati al tiotropio rispetto al placebo. Gli effetti di tiotropio sulla mortalità sono stati analizzati tenendo conto del sesso, delle fasce d'età, dell'abitudine al fumo al momento dell'arruolamento, dello stadio GOLD e dell'utilizzo alla randomizzazione di  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, di corticosteroidi inalatori, di combinazioni  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione + corticosteroidi inalatori e di anticolinergici per via inalatoria. I risultati suggeriscono l'assenza di interferenza di questi fattori confondenti, anche se il continuare a fumare sembrerebbe avere un impatto negativo sull'effetto benefico sulla mortalità osservato con tiotropio. Le affezioni respiratorie del tratto inferiore sono state la causa più comune di morte. Le due classi successive più comuni sono risultate essere le altre affezioni respiratorie (soprattutto cancro polmonare) e i disturbi generali.

## Discussione

La lettura degli articoli ancillari relativi al riesame dei database dei trials TORCH ed UPLIFT rafforzano il nostro convincimento secondo il quale il paziente con BPCO è un soggetto che può trarre enormi benefici da un trattamento farmacologico attivo e continuo nel tempo e che, in genere, questo trattamento è sicuro.

Queste ampie analisi secondarie non chiariscono ancora, però, qual sia il migliore approccio farmacologico iniziale e quale possa essere il vantaggio potenziale di associare agenti terapeutici con farmacodinamiche diverse, almeno nei pazienti con le forme di BPCO più avanzate.

Le rianalisi dei dati degli studi TORCH e UPLIFT evidenziano che un appropriato trattamento farmacologico somministrato in maniera regolare per lungo termine è efficace anche nei pazienti classificabili come GOLD II, quindi anche in quei pazienti con forme di BPCO più lievi (6, 8). Questa è un'informazione estremamente utile. Infatti, studi recenti hanno suggerito che il declino annuale del FEV<sub>1</sub> è maggiore nella fase GOLD II rispetto alle fasi successive della malattia (5, 11). Se il declino della funzione polmonare si verifica prevalentemente all'inizio del decorso della malattia, allora è logico che l'intervento volto a ridurre la progressione della malattia venga messo in atto soprattutto nelle sue prime fasi. D'altra parte, l'evidenza clinica dimostra che un idoneo trattamento farmacologico è capace di influenzare il declino della funzione respiratoria soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, quando il danno funzionale è meno importante ma il declino può essere più accelerato (12, 13). È ancora questione aperta se i pazienti con una rapida diminuzione del FEV<sub>1</sub> siano più suscettibili alle riacutizzazioni o se ogni riacutizzazione danneggia i polmoni e provoca di conseguenza un'ulteriore ostruzione delle vie aeree. Donaldson et al. hanno dimostrato che, nel lungo termine, la frequenza delle riacutizzazioni contribuisce al declino in funzione polmonare dei pazienti con BPCO moderata-grave (14). Il fatto che tiotropio abbia ridotto la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con GOLD II e che in questi pazienti si sia registrata un'esigua ma significativa riduzione della velocità del declino del FEV<sub>1</sub> (8) sembra indicare che la frequenza delle riacutizzazioni

possa contribuire nel lungo termine al declino della funzione polmonare dei pazienti con BPCO da moderata a grave e che tiotropio possa prevenire l'insorgenza delle riacutizzazioni. Resta da vedere, assunto che il modello dell'enfisema da difetto di alfa-1 antitripsina sia generalmente applicabile alla BPCO, se il mancato impatto sul declino nella fase più avanzata della BPCO sia dovuto alla ridotta capacità della misura del FEV<sub>1</sub> di quantificare il danno anatomico-funzionale piuttosto che alla mancata efficacia della terapia (12, 13).

L'esame dei due lavori sembrerebbe escludere una sostanziale differenza nell'impatto dei due trattamenti, ma va evidenziato che il gruppo di controllo nello studio UPLIFT includeva pazienti trattati con  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori (il 72%, il 74% e il 46% ha, rispettivamente, ricevuto un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione, un corticosteroide inalatorio, o un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide inalatorio (3)) e, quindi, poteva essere considerato un gruppo di controllo più "attivo" rispetto a quello con placebo nello studio TORCH. È possibile, di conseguenza, che tiotropio non sia stato in grado di ridurre ulteriormente il declino annuale del FEV<sub>1</sub> a causa di un effetto massimo oltre il quale esso non poteva andare in quanto vi è comunque un certo declino del FEV<sub>1</sub> anche negli individui normali (15).

Il fatto che il 25% dei pazienti trattati con tiotropio non abbia mai assunto corticosteroidi inalatori è comunque, a nostro avviso, un elemento importante, considerato che nei pazienti con BPCO l'uso di questi farmaci per almeno 24 settimane è associato ad un aumento significativo del rischio di polmonite grave (16).

Un altro aspetto da segnalare è che il 43% dei pazienti in trattamento con la combinazione salmeterolo/fluticasone nello studio TORCH era costituito da fumatori attivi (mancano più dettagliate informazioni relative al consumo di sigarette) (2), mentre nello studio UPLIFT il 14% dei soggetti era costituito da fumatori continui e il 26% da fumatori intermittenti (9). Ci sono alcune evidenze della presenza di un meccanismo di resistenza attiva cellulare ai corticosteroidi nella BPCO (17). Tale mancanza di risposta a questi agenti antiinfiammatori può essere spiegata, almeno in parte, da un effetto inibitorio del fumo di sigaretta e stress ossidativo sull'isto-

ne deacetilasi 2, enzima necessario perché i corticosteroidi possano spegnere i geni infiammatori attivati, con una conseguente interferenza negativa sul loro meccanismo antinfiammatorio fondamentale. Va, comunque, evidenziato che la resistenza ai corticosteroidi persiste anche nei pazienti che hanno smesso di fumare. Sfortunatamente, non abbiamo dati relativi ad un possibile diverso impatto del trattamento con la combinazione salmeterolo/fluticasone nei fumatori correnti o intermittenti rispetto a quelli trattati con il solo salmeterolo, mentre i risultati dell'analisi di Tashkin et al. (9) indicano che il trattamento a lungo termine con tiotropio è associato ad un effetto benefico sulla funzione polmonare e sugli esiti riferiti dal paziente che prescindono dallo stato di fumatore del paziente stesso, anche se sono state osservate differenze di grandezza del beneficio. Tuttavia, non va omissso di ricordare che programmi per smettere di fumare sono stati offerti a tutti i pazienti nello studio UPLIFT prima della randomizzazione e l'abitudine al fumo è stata equilibrata tra i due gruppi dopo la randomizzazione (3). Al contrario, nel TORCH i pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione secondo la condizione di fumatore (2). Poiché smettere di fumare può influenzare la velocità del declino della funzione polmonare, questa differenza potrebbe avere influenzato la differenza della velocità relativa di diminuzione osservata tra i due studi (15).

La percentuale di mortalità globale nello studio UPLIFT a 4 anni (3) è risultata superiore a quella osservata nello studio TORCH a 3 anni (2), ma la percentuale per anno è stata inferiore (10). In entrambi gli studi, i bracci di trattamento hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza rispetto ai soggetti di controllo. Tuttavia, lo studio TORCH, ha previsto un follow-up di 2 settimane, mentre nello studio UPLIFT il follow-up è stato di 30 giorni. Sei dei 16 pazienti trattati con tiotropio che sono morti durante questo intervallo lo hanno fatto dopo aver completato il periodo di trattamento come previsto dal protocollo, mentre tutti i decessi nel gruppo placebo sono avvenuti più di 200 giorni dopo l'interruzione del trattamento avvenuto prima del giorno 1470 (ovvero 30 giorni dopo la fine del periodo di trattamento come da protocollo), il che è consistente con un errore nelle percentuali di sospensione del trattamento. È possibile, infatti, che l'interruzione

dell'assunzione di tiotropio abbia portato alla cessazione dei suoi effetti benefici e ad un adeguamento verso l'alto della percentuale di mortalità che, a causa di ciò, si è avvicinata a quella del gruppo di controllo (10). Nello studio TORCH, i dati di mortalità nelle 2 settimane di follow-up non sono stati analizzati ed è verosimile che tale analisi avrebbe potuto fornire informazioni importanti sull'effetto della sospensione del trattamento nella popolazione che aveva assunto la combinazione salmeterolo/fluticasone e, forse, avrebbe condotto ad una modifica delle percentuali riportate. Comunque, anche se gli studi UPLIFT e TORCH non sono direttamente comparabili, i risultati dell'UPLIFT hanno dimostrato che un broncodilatatore a lunga azione (tiotropio) può impattare sulla mortalità. Consistente con questo riscontro, vi è l'opinione di alcuni autori che, dopo un'analisi multifattoriale, hanno suggerito che l'effetto sulla mortalità osservato con la combinazione nel TORCH è interamente dovuto al broncodilatatore a lunga azione, ovvero ad un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (salmeterolo) (15). In effetti, un più alto tasso di mortalità è stato osservato nel braccio con il solo fluticasone rispetto al braccio con la combinazione e a quello con il placebo (la differenza verso il placebo non era significativa).

Sulla base delle risultanze di tutte le analisi dei dati degli studi UPLIFT e TORCH, possiamo concludere che un opportuno trattamento farmacologico precoce migliora la funzione polmonare e riduce la frequenza delle riacutizzazioni e, in tal modo, influenza in maniera positiva il corso naturale della malattia. Non possiamo, però fare a meno di evidenziare che Suissa e Barnes (18) hanno correttamente sottolineato che nel TORCH quasi il 18% dei pazienti trattati con placebo (263 su 1524) si è ritirato dallo studio prima di contribuire con almeno un valore di FEV<sub>1</sub> all'analisi complessiva del declino FEV<sub>1</sub>, contro solo il 9% dei pazienti assegnati alla terapia di combinazione (141 su 1533). Poiché i pazienti esclusi avrebbero probabilmente avuto peggiori valori del FEV<sub>1</sub> alla loro visita iniziale, è possibile che la pendenza del declino nei restanti soggetti con migliori valori del FEV<sub>1</sub> alla prima visita sia stata influenzata dalla regressione verso la media perché essi sono verosimilmente stati quelli con il più lento declino del FEV<sub>1</sub>. Tutto ciò inficia ovviamente il valore dell'analisi di Celli et al. (5) e fa sorgere la ne-

cessità di porre un punto interrogativo sull'opportunità di utilizzare un corticosteroide inalatorio, almeno negli stadi meno avanzati della BPCO, anche in considerazione dei rischi legati all'utilizzo di questa classe di farmaci (15).

Non possiamo negare che molti medici ritengono inopportuno negare un trattamento anti-infiammatorio ad un paziente affetto da una malattia classicamente definita come un'affezione infiammatoria cronica (19). Tuttavia, in questi ultimi tempi sta emergendo sempre più prepotentemente l'opinione che un'efficiente e prolungata broncodilatazione diminuisce lo stress fisico a carico del polmone e, in questo modo, potrebbe ridurre i possibili danni a carico dell'epitelio e di altre cellule derivanti dalle forze trasversali e dalle conseguenti deformazioni. In tal modo, gli effetti meccanici di tiotropio potrebbero anche limitare l'infiammazione presente nei polmoni dei pazienti con BPCO (20). È verosimile, comunque, che questi effetti meccanici non siano solo una prerogativa degli anticolinergici, ma possano essere generati da tutti i broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Di sicuro, studi *in vitro* suggeriscono che un più diretto effetto anti-infiammatorio da parte del tiotropio sia possibile (20), e questa potrebbe essere una ragionevole spiegazione del suo effetto sulle riacutizzazioni della BPCO. Ovviamente, a questo punto sono assolutamente necessarie ulteriori indagini che esplorino sia i meccanismi antiinfiammatori che quelli meccanici del farmaco. La loro documentazione è particolarmente importante in quanto è ormai chiaro che, attraverso queste azioni, tiotropio può migliorare il decorso clinico della BPCO, oltre a fornire un rilevante beneficio sintomatico.

Un commento finale: la duplicazione di una pubblicazione è uno dei più importanti problemi con cui devono interfacciare gli editori di riviste mediche. Definire quello che costituisce la duplicazione di una pubblicazione rappresenta di per sé una sfida significativa. Il presentare gli stessi metodi, risultati ed analisi in due riviste differenti con lettori di orientamento diverso, o in una rivista e negli atti di un congresso ne è un chiaro esempio. A volte, la differenza principale tra i due manoscritti sta solo nell'ordine con cui sono elencati gli autori e questo è sicuramente un altro caso di duplicazione. Tuttavia, diventa più difficile definire un lavoro scientifico come

duplicazione di una pregressa pubblicazione quando esso illustra un'analisi un po' diversa dei medesimi dati ottenuti con gli stessi metodi dagli stessi pazienti, anche se in questo caso si può parlare di una possibile pubblicazione ridondante. Potrebbe essere intesa come pubblicazione ridondante quella in cui i risultati sono stati presentati in un manoscritto iniziale che ha esposto gli esiti principali, mentre il secondo articolo riporta una più approfondita sottoanalisi di un particolare esito clinico. Il crescente numero degli ampi studi clinici randomizzati fornisce un ricco substrato per sottomissioni di articoli di questo tipo.

Uno dei più grossi rischi di una pubblicazione ridondante è che essa potrebbe portare ad un'infondata enfasi sull'importanza dei risultati. Inoltre, essa potrebbe influenzare le successive meta-analisi aumentando il numero dei pazienti con esiti specifici. Siamo fermamente convinti che vi sia una serie di valide motivazioni che possono giustificare l'utilizzo dello stesso database per più articoli, soprattutto quando il database contiene una molteplicità di informazioni utili che non possono essere inserite tutte insieme nell'articolo originale. Gli studi *a posteriori* descritti in questa breve rassegna degli studi originati dai recenti grandi trial sulla BPCO dimostrano, infatti, che i risultati di analisi alternative importanti e scientificamente valide, come d'altra parte il raggruppamento di dati provenienti da più di uno studio, non siano solo accettabili ma siano un'importante strumento di comprensione delle malattie e del loro trattamento.

## Bibliografia

1. The Editorial Policy Committee of the Council of Science Editors. Redundant publication. *CBE Views* 1996; 19: 76-77
2. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1554
4. Cazzola M. From large clinical trials to management of COPD in the real world. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 39-46
5. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-338
6. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59
7. Briggs A, Glick H, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley P, Jones P, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010 (in press)
8. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178
9. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010 (in press)
10. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-955
11. Beaucage F, Frémault A, Janssens W, Pottel H, Decramer M. FEV<sub>1</sub> decline in COPD patients according to severity stages. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: A401
12. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> decline in individuals with severe deficiency of  $\beta_1$ -antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59
13. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of  $\beta_1$ -antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468-72
14. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52
15. Miravittles M, Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 185-201
16. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219-29
17. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25: 552-63
18. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009; 34: 13-6
19. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
20. Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, Dicpinigaitis PV, Gosens R, Gross NJ, et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 533-42.