

## Quali novità dallo Studio UPLIFT per la gestione della BPCO in Medicina Generale?

**Germano Bettoncelli**

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Progettuale Pneumologica SIMG, Brescia

Tra le patologie croniche che il medico di medicina generale (MMG) affronta quotidianamente la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta una condizione di particolare impegno e responsabilità.

Si tratta infatti di una malattia che colpisce un'ampia fascia di popolazione (prevalenza stimata 5-8%) con proiezioni che la collocano entro il 2020 al 5° posto tra tutte le cause di morte, dietro la cardiopatia ischemica, la depressione grave, gli incidenti stradali e le vasculopatie cerebrali. La BPCO ha un impatto pesante sulla spesa socio-sanitaria, soprattutto per i ricoveri ospedalieri, indotti sia dalle riacutizzazioni, che dal peggioramento correlato all'evoluzione naturale della malattia. Per contro oggi è ben noto che questa malattia è in buona misura prevenibile e curabile, sia attraverso interventi farmacologici che non farmacologici, in particolare di tipo riabilitativo. È opinione condivisa che la BPCO, proprio per la sua grande importanza dal punto di vista socio-sanitario, sia una patologia in buona misura di competenza del MMG. Lo è nel momento della prevenzione, attuabile mediante l'intervento sull'abitudine tabagica e gli altri fattori di rischio, della diagnosi, che deve essere precoce per garantire l'attuazione tempestiva degli interventi capaci di rallentare il decorso, della terapia, che va condotta puntando ad una vera e propria "alleanza terapeutica" con il paziente. Se dunque esiste una responsabilità della Medicina Generale nella presa in carico di questo paziente, l'esistenza stimata di circa il 50% di ammalati ancora oggi privi di una diagnosi riflette un ritardo sul piano diagnostico, che necessita di essere rapidamente colmato. A ciò si aggiunga che solo il 30-40% circa delle diagnosi è supportato da una spirometria, indagine fondamentale sia per la conferma diagnostica, che per la diagnosi differenziale, nonché per il monitoraggio funzionale del paziente nel corso della sua storia clinica. Infine poiché una terapia per essere appropriata deve basarsi su criteri razionali, è impossibile prescindere dalla stadiazione di gravità della malattia per essere coerenti con tale requisito. Nella stesura di un piano di strategia terapeutica è importante che il medico precisi gli obiettivi che intende raggiungere; in ragione di questi infatti andrà valutata l'efficacia

della terapia prescritta ed andranno eventualmente riformulati nuovi ulteriori obiettivi.

Proprio per queste considerazioni diversi studi clinici sono stati realizzati per comprendere quale strategia terapeutica, quali farmaci o quali associazioni potessero meglio influenzare la storia clinica della malattia ed i suoi più importanti outcome clinici. Una peculiarità legata alla natura intrinseca di questa condizione risiede nel fatto che la BPCO è una patologia la cui espressività clinica presenta molteplici aspetti: la broncocostrizione, non o parzialmente reversibile, l'infiammazione delle vie aeree e sistemica, le alterazioni strutturali, riconducibili al rimodellamento bronchiale ed all'enfisema e la disfunzione mucociliare<sup>1</sup>. Tutte queste condizioni contribuiscono a determinare i sintomi caratteristici della malattia e proprio verso il controllo dei sintomi si indirizza abitualmente l'intervento terapeutico del MMG. Tale intervento, in risposta ai sintomi provocati dal peggioramento della malattia o dalla sua riacutizzazione, spesso si limita a provvedimenti episodici, piuttosto che puntare ad una strategia di gestione più complessiva proiettata sul lungo periodo<sup>2</sup>. Elemento fondamentale della presa in carico del paziente BPCO deve essere la sua convinta adesione al piano di cura, che deve esprimersi in una reale continuità e regolarità terapeutica. Tale requisito è indispensabile per raggiungere gli obiettivi della terapia della BPCO, riassunti nella Tabella I, contenente le indicazioni della revisione italiana delle Linee Guida GOLD del 2009 ([www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it)).

**TABELLA I**  
**Obiettivi della terapia della BPCO.**

- Prevenire la progressione della malattia
- Migliorare i sintomi
- Migliorare la tolleranza allo sforzo
- Migliorare lo stato di salute
- Prevenire e curare le riacutizzazioni
- Prevenire e trattare le complicanze
- Ridurre la mortalità
- Minimizzare gli effetti collaterali della terapia

Il raggiungimento di questi obiettivi è realisticamente ipotizzabile solo a patto che vengano rispettate una serie di condizioni, come ricordato nella Tabella. II.

**TABELLA II**  
**Condizioni per il raggiungimento**  
**degli obiettivi terapeutici.**

• Diagnosticare e monitorare la malattia
• Ridurre i fattori di rischio
• Gestire la malattia in fase stabile
• Gestire le riacutizzazioni

Nella scelta del trattamento farmacologico anche il MMG deve tener conto delle indicazioni provenienti dai principali trial clinici, coniugandole con gli obiettivi che egli intende raggiungere nel proprio singolo paziente <sup>2-9</sup>.

L'ultimo di questa serie di trial mirati a studiare gli effetti a distanza di tempo della terapia inalatoria nei pazienti BPCO è lo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) <sup>10</sup>. Si tratta di un ampio studio che ha messo a confronto un farmaco, il tiotropio, con i trattamenti già abitualmente in corso per questa malattia, e che i pazienti potevano continuare ad assumere. Pertanto, a differenza di molti altri studi condotti in passato, in cui il farmaco veniva confrontato con il placebo, questa indagine si è svolta in una condizione molto simile a quella della vita reale, proprio quella in cui si trovano i pazienti che giungono all'osservazione del MMG. Ad ulteriore conferma di ciò UPLIFT includeva un largo numero di pazienti in Stadio GOLD II e III (2.739 pazienti pari al 46% della popolazione randomizzata), una categoria di soggetti quindi che probabilmente ha nel proprio MMG il principale, se non l'unico, referente.

Poiché la modifica della percentuale di declino del FEV1 viene considerata generalmente un indicatore dell'aggravamento della malattia, UPLIFT si è prefisso di valutare gli effetti del tiotropio proprio su questo parametro. Come già sottolineato, questo studio prevedeva un protocollo di arruolamento che ammetteva pazienti ai quali era consentito di assumere i propri abituali trattamenti. Si tratta di un aspetto davvero originale, rispetto agli studi sin qui condotti, che caratterizza questo studio e riveste importanti implicazioni per l'interpretazione dei risultati ed il loro potenziale trasferimento nella pratica quotidiana.

I principali dati emersi dall'UPLIFT hanno mostrato che la terapia con tiotropio non determina significativi miglioramenti sul declino del FEV1 valutato in fase sia pre- che post-broncodilatatore, obiettivi questi che costituivano gli endpoint primari dello studio. Per contro si è registrata una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni. Il tiotropio, infatti, ha ridotto il rischio di riacutizzazioni del 14% rispetto ai controlli e delle percentuali di ospedalizzazione, con una riduzione del rischio di ricovero del 14% rispetto ai controlli. Tale riduzione del rischio è stata dimostrata anche

rispetto ai pazienti già in terapia con farmaci potenzialmente in grado di ridurre gli episodi di riacutizzazione <sup>11</sup>.

Una più alta percentuale di pazienti nel gruppo trattato con tiotropio, rispetto al gruppo di controllo, ha mostrato un miglioramento della Qualità di Vita (QdV) superiore alle 4 Unità, secondo quanto espresso dal punteggio totale del *S. George Respiratory Questionnaire*. In particolare tale miglioramento deve essere considerato non solo statisticamente, ma anche clinicamente significativo, proprio per il fatto che è stato percepito dal paziente come un beneficio importante, capace di riflettersi realmente sulla sua QdV.

Come già accennato un altro aspetto degno di nota consiste nel fatto che lo studio UPLIFT ha reclutato e studiato un'ampia percentuale di pazienti con ostruzione respiratoria di grado moderato, secondo la definizione delle Linee Guida NICE (equivalente allo Stadio GOLD II e III). Il 46% dei pazienti aveva infatti un FEV1 > 50% del predetto. In questo particolare sottogruppo la terapia continuativa con tiotropio ha mostrato di poter ridurre il declino del FEV1 in modo statisticamente significativo. Questo dato sembra portare ulteriori conferme alla tesi secondo cui un intervento precoce potrebbe realmente influenzare in modo significativo la storia naturale della malattia <sup>12</sup>. Proprio dal punto di vista della Medicina Generale questa acquisizione riveste particolare importanza per le ricadute nella pratica quotidiana, dal momento che molti pazienti con ostruzione moderata, pur avvertendo sintomi significativi, spesso non ricevono alcuna terapia, o non l'assumono di fatto in modo corretto e continuativo, come raccomandano le linee guida <sup>13</sup>. Il vantaggio della terapia con tiotropio sulla riduzione delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni, nonché nel miglioramento della QdV, sembra fornire ulteriori ragioni all'indicazione di trattare i pazienti sintomatici, anche indipendentemente dal fatto che il loro FEV1 sia sopra o sotto il 50% del predetto. Ancora importante è sottolineare che in UPLIFT tali benefici effetti sono stati osservati nonostante la maggior parte dei pazienti assumessero contemporaneamente beta2-stimolanti a lunga durata d'azione (LABA) o corticosteroidi inalatori (ICS), sia singolarmente che in associazione. Interessante rilevare anche che gli effetti positivi e duraturi dell'assunzione di tiotropio sono risultati statisticamente significativi sia nei soggetti ex fumatori che in coloro che mantenevano l'abitudine tabagica <sup>14</sup>.

Una recente analisi secondaria dello studio UPLIFT, condotta da Toosters et al. <sup>15</sup>, si è focalizzata sul comportamento di uno specifico gruppo di pazienti, prevalentemente in Stadio GOLD II e III (61% dei casi) che al momento del reclutamento non assumevano ancora alcuna terapia continuativa. In questi soggetti, confrontati con un gruppo placebo di controllo, l'introduzione di un trattamento continuativo con tiotropio ha indotto un miglioramento della funzione respiratoria e della QdV. Inoltre la necessità di aggiungere ulteriori nuovi farmaci, per migliorare il controllo della malattia, ha potuto essere sensibilmente dilazionata. Un risultato positivo, seppur statisticamente non significativo, è stato registrato anche sull'incidenza di riacutizzazioni e sulla sopravvivenza. Pertanto,

secondo questo studio, l'introduzione precoce in terapia di mantenimento di tiotropio induce non solo un iniziale effetto positivo, come per altro atteso, ma tale beneficio per altro tende a migliorare ulteriormente col passare del tempo.

Questi dati possono essere particolarmente interessanti proprio per il medico che, nella pratica quotidiana, si trova per la prima volta a dover decidere se e quando iniziare un trattamento continuativo per la BPCO.

Per quanto riguarda la sicurezza di impiego, UPLIFT ha evidenziato che il tiotropio, al contrario di quanto emerso da precedenti studi<sup>16</sup>, ha ridotto il rischio di mortalità per tutte le cause del 16% rispetto al controllo. Da sottolineare in particolare il fatto che mentre la BPCO rappresenta in sé un fattore di rischio per gli eventi e la mortalità cardiovascolare, in questo studio il trattamento con tiotropio ha fatto registrare un effetto positivo proprio sul rischio di eventi e di morte per cause cardiovascolari, cosa confermata anche da una recente pubblicazione di Celli et al.<sup>17</sup>.

In conclusione, nella gestione della BPCO, in particolare in Medicina Generale, è probabilmente giunto il momento di passare da un atteggiamento spesso caratterizzato da modeste aspettative o peggio di rassegnazione, ad una visione più positiva, realisticamente fiduciosa nelle possibilità di modificare la storia clinica del paziente. Gli studi sull'efficacia di farmaci oggi disponibili, tra i quali i broncodilatatori a lunga durata d'azione, dimostrano che il "continuum" evolutivo della BPCO non è necessariamente un fatto ineludibile, ma che esistono mezzi efficaci, all'interno di una corretta strategia complessiva, per modificare le attese dei pazienti.

L'impegno del MMG deve tener conto che la BPCO è:

- curabile;
- prevenibile;
- ancora sottodiagnosticata;
- in buona misura sottotrattata.

Pertanto il MMG deve:

- porre diagnosi precoce nei soggetti a rischio mediante spirometria;
- iniziare il trattamento dallo stadio lieve;
- migliorare la dispnea e le limitazioni alle attività quotidiane nella BPCO stabile, ottimizzando la terapia farmacologica e non farmacologica;
- prevenire e gestire le riacutizzazioni.

L'aderenza al trattamento è essenziale per raggiungere gli obiettivi terapeutici:

- promuovere un programma educativo;
- semplificare e personalizzare la terapia;
- verificare il consumo regolare del farmaco e la corretta assunzione;
- riconoscere le ragioni avverse.

## Bibliografia

- 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, Miravittles M. *Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD*. Ther Adv Respir Dis 2009;3:103, originally published online Jul 17, 2009.
- 12 Decramer M, Celli B, Kesten S, et al., for the UPLIFT investigators. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial*. www.thelancet.com. Published online August 28, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- 13 Ramsey SD. *Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences*. Chest 2000;117(2 Suppl):33S-7S.
- 14 Ashkin D, Celli B, Kesten S, et al. *Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT Trial*. Eur Respir J 2009 Aug 28 [Epub ahead of print]
- 15 Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. *UPLIFT Investigators tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial*. Eur Respir J 2010;36:65-73.
- 16 Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. *Risk of death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 2008;149:380-90.
- 17 Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. *Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD*. Chest 2009 Jul 10 [Epub ahead of print].