

La prevenzione delle esacerbazioni di BPCO: lo studio POET-COPD

Germano Bettoncelli

Area Pneumologica SIMG

Per ampio consenso della comunità scientifica, la presenza di un'ostruzione delle vie aeree è dimostrata quando il rapporto FEV₁/FVC (volume espiratorio massimo nel primo secondo/capacità vitale forzata) è < 0,7. Se il FEV₁ è l'80% del predetto, è possibile effettuare una diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) solo in presenza di sintomi respiratori, quali ad esempio dispnea o tosse. Il sospetto di malattia andrebbe posto in tutti i soggetti di età maggiore ai 35-40 anni, che riferiscono dispnea da sforzo, tosse cronica, costante presenza di espettorato, frequenti bronchiti nella stagione invernale e sibili respiratori. La presenza di un'ostruzione respiratoria dovrebbe essere sempre confermata mediante una spirometria con relativo test di broncodilatazione, in tutti i casi per i quali esiste la possibilità di eseguirla. Insieme alla conferma diagnostica, infatti, la spirometria consente di stadiare la BPCO nei 4 stadi progressivi di gravità, come previsto anche dalle linee guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). La stadiazione della malattia, oltre a definirne la gravità, rappresenta il punto di riferimento per l'impostazione della terapia, la cui intensità è progressivamente crescente in funzione delle esigenze e delle caratteristiche individuali del paziente. Tutte le principali linee guida raccomandano, per il trattamento della BPCO, l'utilizzo di broncodilatatori a lunga durata d'azione, in quanto tali farmaci hanno dimostrato di migliorare i sintomi e di ridurre il rischio di riacutizzazioni, in particolare nei pazienti con malattia in stadio da moderato a severo.

Nella storia naturale della BPCO si registra spesso una progressiva compromissione della funzionalità respiratoria, accompagnata dall'incremento dei sintomi, in particolare della dispnea. L'entità e la velocità di questo declino dipendono da fattori soggettivi, dalla persistente esposizione a fattori di rischio, dalla inadeguatezza del trattamento e dalla frequenza e gravità delle riacutizzazioni. Questi eventi clinici, in particolare, sono la causa principale dell'aumento di visite mediche, di ospedalizzazioni e di decesso che si registra in questi pazienti. Esse sono più frequenti nei soggetti che presentano insufficienti condizioni di funzionalità respiratoria¹ (Fig. 1) e contribuiscono in modo determinante all'ulteriore peggioramento funzionale e alla conseguente progressiva disabilità del paziente.

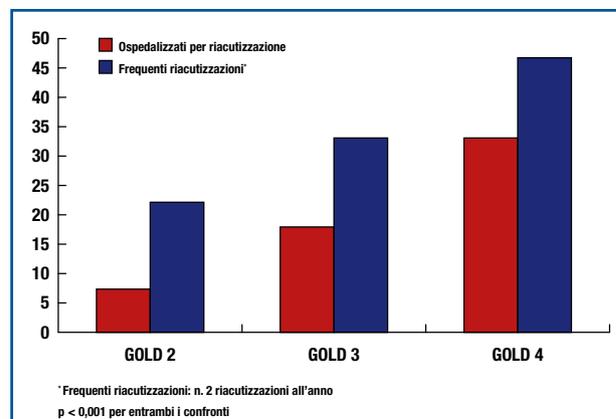


Figura 1

Associazione in severità della BPCO e frequenza e gravità delle esacerbazioni durante il primo anno di follow-up in pazienti con BPCO (da ECLIPSE Study, mod.)¹.

Per riacutizzazione della BPCO si intende una modifica acuta dei sintomi abituali del paziente, in particolare dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della normale variabilità giornaliera e che richiede un adeguamento terapeutico. In occasione dell'aggravamento dei sintomi è importante distinguere la riacutizzazione vera e propria dalla sintomatologia dovuta ad altre patologie, quali embolia polmonare, scompenso cardiocircolatorio, pneumotorace, polmonite, fratture costali o vertebrali, uso inappropriato di farmaci (sedativi, narcotici e betabloccanti). Purtroppo una certa persistente indeterminazione della definizione di questa condizione clinica rende ancora non facile il suo riconoscimento, specialmente in un setting povero di risorse diagnostiche qual è quello del medico di medicina generale (MMG). Infatti, così come il dato generale di prevalenza della BPCO, che resta costantemente ancora molto basso rispetto all'atteso, anche le riacutizzazioni della malattia possono rappresentare un problema per il MMG (Fig. 2). In primis, in fase diagnostica, quando la non conoscenza della malattia di base non consente di formulare

**Figura 2**

Le riacutizzazioni della malattia possono rappresentare un problema per il MMG.

il sospetto di esacerbazione, l'approccio terapeutico spesso si limita a terapie sintomatiche o con antibiotici, al di fuori di una strategia complessiva di gestione globale della malattia.

In realtà la prevenzione delle riacutizzazioni (Tab. I) e il loro tempestivo trattamento rappresentano momenti decisivi per tentare di influire sulla prognosi del paziente con BPCO. In questo ambito il ruolo del MMG può essere determinante, in primo luogo perché le riacutizzazioni dipendono dalla corretta gestione del paziente nelle fasi di stabilità della malattia; in secondo luogo perché egli si trova nelle migliori condizioni per coglierne, fin dall'esordio, i segni e i sintomi – la diagnosi infatti viene posta essenzialmente in base alla variazione della sintomatologia clinica – e porre quindi in atto rapidamente le più opportune decisioni terapeutiche.

Nella gestione della BPCO in fase stabile, le linee guida GOLD non indicano, ai fini della prevenzione delle riacutizzazioni, quale tra i farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione sia da preferire in prima battuta e, in particolare, se preferire un anticolinergico o

un beta2-agonista. Ciò può essere talora fonte di incertezza per il medico al momento di assumere le proprie decisioni terapeutiche. Per rispondere proprio a tale quesito è stato disegnato un ampio studio di confronto in doppio cieco, il POET-COPD® (*Prevention Of Exacerbations with Tiotropium-Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), della durata di un anno, volto a confrontare gli effetti di un anticolinergico a lunga durata d'azione – tiotropio – con un beta2-agonista a lunga durata d'azione – salmeterolo –, sulla prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO di grado da moderato a grave². Questo studio, a differenza di molti altri pubblicati in precedenza, ha preso in esame per la prima volta solo le riacutizzazioni e non la funzionalità respiratoria. I risultati dello studio POET-COPD, che ha coinvolto 7.376 pazienti affetti da BPCO di grado da moderato a grave, e con una storia precedente di riacutizzazioni, hanno mostrato che tiotropio è in grado di ritardare significativamente l'insorgenza della prima riacutizzazione di BPCO, con una riduzione del rischio del 17% ($p < 0,001$) rispetto a salmeterolo. Tiotropio ha inoltre ridotto il rischio di riacutizzazioni di grado moderato del 14% ($p = 0,001$) e il rischio di riacutizzazioni gravi, quelle cioè che rendono necessaria l'ospedalizzazione, del 28% ($p < 0,001$) rispetto al beta-agonista a lunga durata d'azione salmeterolo. Tiotropio ha inoltre ridotto dell'11% in un anno il numero di riacutizzazioni insorte nei pazienti con BPCO ($p = 0,002$) e diminuito il rischio di riacutizzazioni che necessitano di un trattamento con steroidi sistemici, antibiotici, o entrambi, rispettivamente del 23, 15 e 24% ($p < 0,001$) rispetto a salmeterolo.

Nel corso dello studio, sono state registrate 4.411 riacutizzazioni di BPCO in 2.691 pazienti, e il 44% dei pazienti che ha presentato una riacutizzazione era affetto da una BPCO di grado moderato (Stadio II GOLD). Gli effetti di tiotropio, in termini di ritardo della comparsa della prima riacutizzazione e di riduzione della percentuale annua di riacutizzazioni per paziente, sono stati consistenti in tutti i sottogruppi considerati, sotto il profilo sia dell'età, sia del genere, abitudine tabagica, gravità della BPCO e indice di massa

Tabella I

Provvedimenti consigliabili per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO.

Provvedimento	Efficacia
Vaccinazione antinfluenzale	Dimostrata utilità
Tiotropio bromuro somministrato nel lungo termine	Dimostrata utilità
LABA somministrati nel lungo termine	Dimostrata utilità
Associazione LABA + corticosteroidi inalatori	Dimostrata utilità
Continuazione della terapia steroidea sistemica per un breve periodo dopo l'AECOPD	Dimostrata utilità
Riabilitazione respiratoria	Dimostrata utilità
Sospensione dell'abitudine al fumo	Dimostrata utilità
Vaccinazione antipneumococcica con vaccino polisaccaridico	Controversa utilità
Farmaci mucolitici-antiossidanti	Controversa utilità
Lisati batterici	Controversa utilità

AECOPD: esacerbazione acuta di BPCO.

corporea. Tali benefici sono apparsi indipendenti dall'utilizzo di corticosteroidi per via inalatoria al momento dell'arruolamento. Infine, i benefici di tiotropio rispetto al beta2-agonista a lunga durata d'azione salmeterolo, sono risultati evidenti già dopo il primo mese di terapia e sono stati mantenuti per l'intero anno di durata dello studio.

I risultati di questo studio sono importanti perché ogni episodio di riacutizzazione evitato costituisce un beneficio sia per le prospettive del paziente che per il sistema sanitario, e rappresenta uno dei più importanti obiettivi del trattamento della BPCO. In precedenza vi erano state evidenze secondo cui sia salmeterolo che tiotropio erano in grado di ridurre l'incidenza di esacerbazioni. Tuttavia fino a oggi mancavano chiare prove su quale fosse da preferirsi, basate sulla diretta comparazione delle due molecole. Anche per questo le linee guida non hanno finora assegnato a nessuna di esse un ruolo di prima scelta nel trattamento di questi pazienti. La percentuale annuale di esacerbazioni registrata in questo studio è stata inferiore a quella di altri ampi trial condotti su pazienti BPCO come il TRISTAN³ (*TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists*) e il TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*)⁴, mentre è stata simile a quella registrata dallo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*)⁵. Questa variabilità può essere espressione di una differenza nei criteri di inclusione o nel tipo di farmaci che i pazienti assumevano contemporaneamente, in particolare gli steroidi inalatori. Merita segnalare che nello studio POET-COPD una

post-hoc analysis ha dimostrato che i benefici di tiotropio erano significativi sia nel gruppo che assumeva steroidi che nel gruppo che non li assumeva. Inoltre, nei pazienti in trattamento con tiotropio, la percentuale di riacutizzazioni nel gruppo che assumeva inizialmente steroidi inalatori, ma che poi la interrompeva, è risultata uguale a quella di coloro che mantenevano costante l'assunzione di terapia steroidea.

Oggi, i risultati dello studio POET-COPD, forniscono dati utili al MMG, sui quali basare la scelta del broncodilatatore long-acting più adatto alla terapia di mantenimento nella BPCO.

Bibliografia

- 1 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
- 2 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of COPD exacerbations*. N Engl J Med 2011;364:1093-103.
- 3 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.; *TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists* study group. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet 2003;361:449-56.
- 4 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.
- 5 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.