

## Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento della BPCO

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia infiammatoria dell'apparato respiratorio, caratterizzata da un'ostruzione bronchiale che determina un progressivo declino della funzionalità polmonare, percepito dal paziente come dispnea, tendenzialmente in progressivo peggioramento. Si tratta di una condizione cronica nella quale l'ostruzione bronchiale è di solito "non" o "solo parzialmente" reversibile e alla quale possono di volta in volta concorrere alterazioni strutturali bronchiali, come nella bronchite cronica, bronchiolari, nel caso di interessamento delle piccole vie aeree e parenchimali in presenza di enfisema. Nella BPCO l'aumento delle resistenze al flusso aereo si manifesta soprattutto come ostacolo alla fase espiratoria. In questa condizione il ridotto ritorno elastico del polmone e l'aumentata resistenza delle vie aeree ostacolano il flusso espiratorio, portando all'intrappolamento dell'aria e all'iperinsufflazione, causa dell'appiattimento del diaframma e della riduzione della forza contrattile dei muscoli inspiratori. Il progressivo aumento del volume di aria intrappolata nel polmone (iperinsufflazione polmonare) determina alterazioni funzionali sia a livello della muscolatura respiratoria sia delle condizioni emodinamiche (Fig. 1).

Nel corso della malattia possono verificarsi periodiche riacutizzazioni caratterizzate dall'aumento di frequenza e intensità dei sintomi presenti in condizioni abituali. Sebbene la frequenza delle riacutizzazioni

aumenti con la gravità della malattia, un considerevole numero di pazienti con BPCO moderata (volume espiratorio massimo nel 1° secondo – VEMS  $\geq$  50% del predetto) può presentare con una certa ricorrenza tali evenienze. La frequenza delle esacerbazioni incide in modo sostanziale sul decorso della malattia, sulla qualità di vita e sulla prognosi *quoad vitam*.

Il sospetto e la prima diagnosi di BPCO sono generalmente ritenuti compiti soprattutto della Medicina Generale. Ai medici di medicina generale (MMG) compete anche la ricerca attiva di nuovi casi, mediante l'utilizzo di questionari dedicati che consentano il "case finding" delle persone potenzialmente affette da BPCO.

Al cospetto di un paziente che riferisce tosse insistente, accompagnata da espet-

torazione più o meno abbondante, oppure dispnea sproporzionata allo sforzo effettuato, il MMG deve formulare il sospetto di una patologia cronica ostruttiva, soprattutto quando il soggetto abbia un'età  $>$  40 anni e un'anamnesi tabagica positiva. La conferma della diagnosi di BPCO si ottiene in primis con una spirometria che documenti la presenza di ostruzione respiratoria ed evidenzi un rapporto tra volume espiratorio massimo al secondo e capacità vitale (VEMS/CV o FEV1/CV) che si mantiene inferiore al normale (valore teorico) anche dopo inalazione di un broncodilatatore a rapida azione (salbutamolo 400  $\mu$ g) (Fig. 2). Non sempre è sufficiente un solo test per ottenere una diagnosi certa di BPCO e pertanto può essere necessario ripetere l'esame spirometrico anche più di una volta. Sulla

**FIGURA 1.**  
BPCO e iperinsufflazione polmonare (da Mahler et al., 2009) <sup>1</sup>.

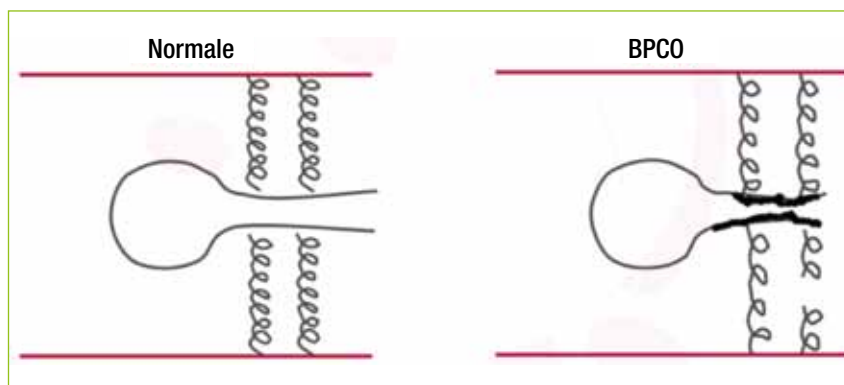
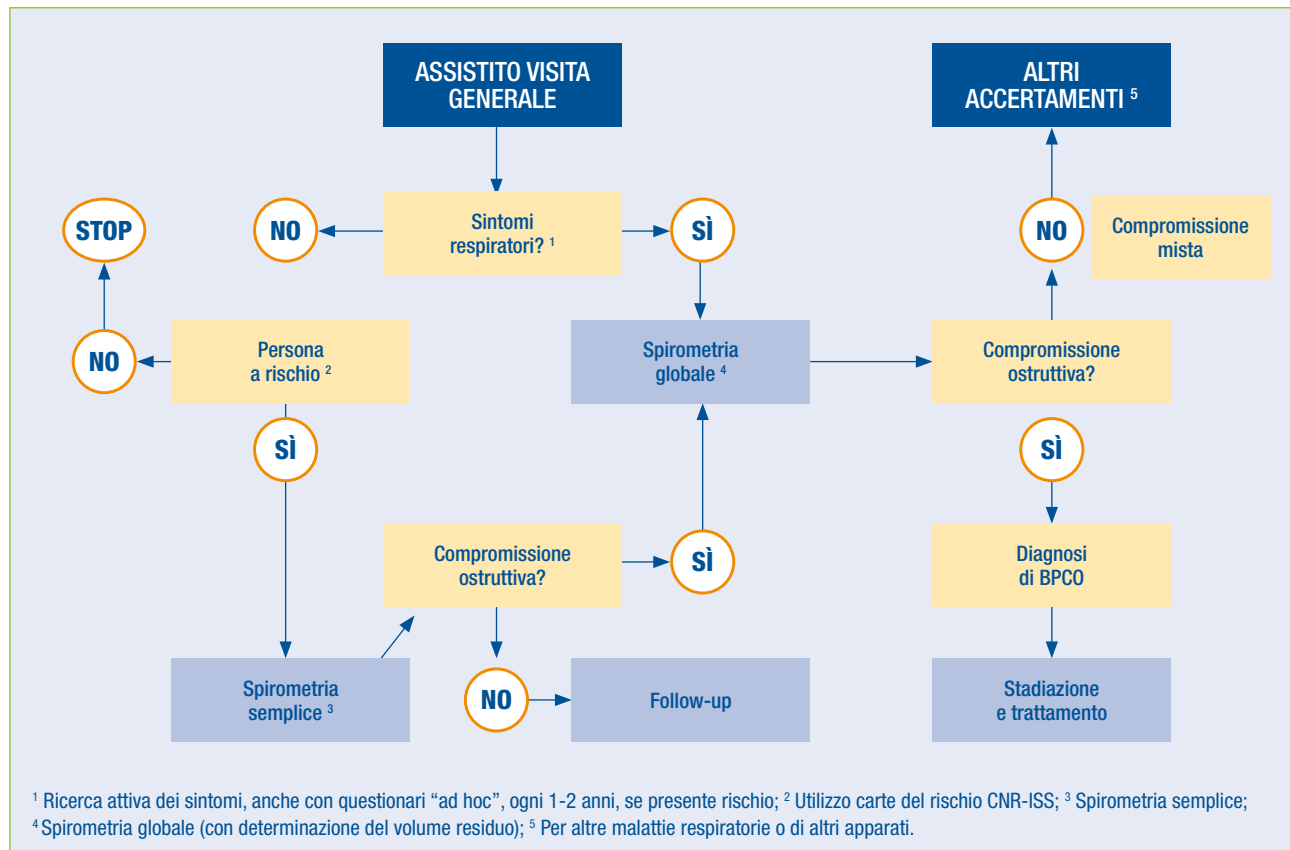


FIGURA 2.

Proposta di percorso diagnostico e di "case finding" della BPCO (da Gestione Clinica Integrata della BPCO, 2013)<sup>2</sup>.



scorta di queste considerazioni i MMG non dovrebbero porre diagnosi di BPCO senza disporre di una spirometria di conferma. Per contro si registra ancora un'ampia e persistente prevalenza di diagnosi formulate esclusivamente su base clinico-anamnestica. In realtà solo raramente può accadere di incontrare un paziente realmente incapace di effettuare l'esame spirometrico. In tal caso al medico è consentito gestire la malattia come "sospetta BPCO" sulla base dell'anamnesi e dei dati clinici obiettivi. La diagnosi spirometrica di BPCO, in particolare il valore del VEMS, è importante perché consente al medico di stadiare la malattia e di seguirne nel tempo l'andamento dal punto di vista del declino funzionale. Ciò nonostante oggi va sempre più affermandosi l'opinione che la valutazione dello stato di gravità del paziente BPCO e di conseguenza la sua prognosi, non possano essere circoscritte esclusivamente al dato spirometrico. Il peso della sintomatologia

sulla qualità di vita, spesso assai differente da soggetto a soggetto anche a parità di VEMS, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, il numero di ospedalizzazioni, la presenza di comorbidità, sono tutti fattori che il medico deve considerare per comprendere l'effettiva condizione clinica globale del paziente. L'orientamento attuale quindi va verso una visione più complessiva del paziente, valorizzando un approccio molto simile proprio a quello tipico della Medicina Generale. Per la valutazione della qualità di vita del paziente respiratorio esistono strumenti validati come il SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*), forse poco adatto alla routine della Medicina Generale essendo composto da 40-50 item, e altri più semplici e più specifici come il CAT (*COPD Assessment Test*) che con soli 5 item valuta l'impatto della patologia sul paziente. L'MRC (*Medical Research Council*) è invece un breve questionario per misurare l'entità della dispnea percepita dal paziente. Gli

ultimi due sono sicuramente alla portata del MMG.

Queste considerazioni devono guidare il medico nella scelta della terapia più appropriata e nella valutazione periodica della reale efficacia della stessa. I principali obiettivi del trattamento della BPCO sono la riduzione di intensità dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni.

L'abolizione e il controllo dei fattori di rischio sono i primi provvedimenti da adottare nella gestione terapeutica della BPCO e in questo contesto è di fondamentale importanza la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco, che deve essere condotta dal medico adottando strategie di intervento di documentata efficacia.

La terapia farmacologica condotta secondo criteri razionali e assunta con regolarità non solo è in grado di migliorare la funzione respiratoria e la tolleranza all'esercizio fisico, ma riesce anche a rallentare il declino funzionale e a diminuire il numero e la

frequenza delle riacutizzazioni. La terapia broncodilatatrice è oggi di primaria importanza nella gestione della BPCO, essa favorisce un incremento della funzionalità respiratoria, misurabile mediante spirometria, e una riduzione dell'iperinflazione dinamica che è causa della dispnea (Fig. 3). I broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione sono considerati la prima scelta per la terapia regolare della BPCO in fase stabile, mentre gli steroidi inalatori trovano il proprio ruolo nelle fasi più avanzate della malattia. Quando l'intervento sulle resistenze bronchiali non si mostra sufficiente la terapia si deve rivolgere agli effetti dell'iperinsufflazione polmonare, puntando anche al potenziamento muscolare o al miglioramento delle funzioni cardiocircolatorie o ancora, in casi selezionati, prendendo in considerazione la riduzione dei volumi polmonari mediante intervento chirurgico.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile e VEMS pre-broncodilatatore < 80% del valore teorico, è indicato un trattamento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (salmeterolo, formoterolo, tiotropio, indacaterolo, glicopirronio bromuro) per via inalatoria. Nel caso del tiotropio studi clinici recenti hanno dimostrato che l'utilizzo regolare del farmaco riduce significativamente la frequenza delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni rispetto al salmeterolo<sup>3</sup>. Nell'impostazione generale della terapia farmacologica della BPCO il medico deve

tener conto di due aspetti fondamentali. Il primo riguarda il coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte terapeutiche, ottenibile mediante un'adeguata informazione sulla malattia, gli effetti dei farmaci e la personalizzazione degli obiettivi terapeutici. Il secondo si riferisce alla pianificazione del percorso assistenziale che necessariamente, trattandosi di una patologia cronica, sarà protratto nel tempo. Andranno quindi pianificati, in accordo con il paziente, controlli periodici sia da parte del MMG sia all'occorrenza dello specialista.

Nelle persone in trattamento farmacologico regolare, nel corso di ogni visita programmata il MMG dovrà valutare:

- la corretta e regolare assunzione della terapia inalatoria;
- la variazione dei sintomi e, in particolare, la tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea da sforzo;
- la frequenza di utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione come supporto occasionale alla terapia di base;
- la frequenza e la gravità degli episodi di riacutizzazione;
- la frequenza e la durata degli episodi di ospedalizzazione o di accesso al pronto soccorso;
- gli eventuali effetti collaterali e/o avversi indotti dalla terapia.

Periodicamente, in accordo anche con il parere dello specialista e in rapporto alle condizioni cliniche del paziente, si dovranno

controllare le eventuali modificazioni della funzione polmonare secondo un definito programma di test spirometrici.

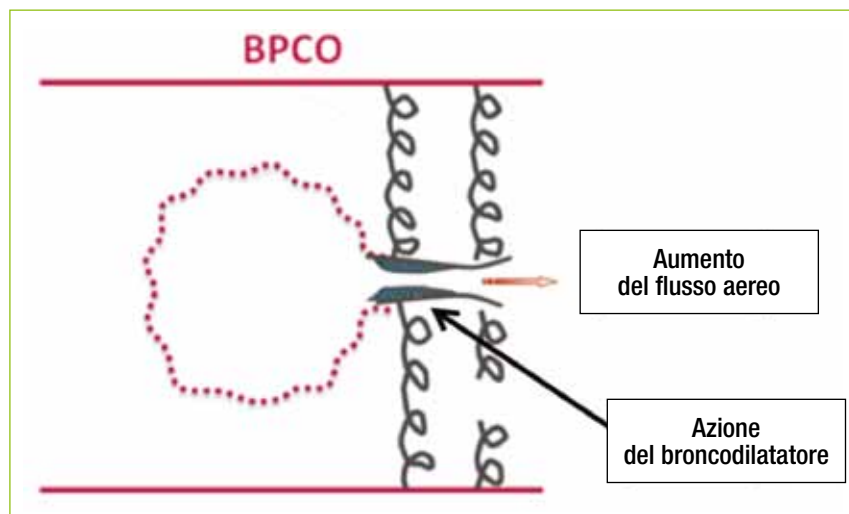
Nel caso di risultato insoddisfacente in termini di sintomatologia e/o funzionalità polmonare da parte del paziente e/o dal medico curante, andrà considerato:

- l'aumento della dose del singolo broncodilatatore, in base a quanto previsto nella scheda tecnica del farmaco utilizzato;
- l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, ma con meccanismo d'azione differente;
- l'aggiunta di un corticosteroide per via inalatoria (CSI), nei pazienti con frequenti riacutizzazioni.

Assunto che la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione svolge un ruolo importante, specialmente nei pazienti con BPCO moderata e sintomatici, ci si domanda se esistano criteri definiti nella scelta iniziale della terapia<sup>4</sup>. Le principali classi di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione oggi disponibili sono costituite dai beta-stimolanti e dagli anticolinergici ed entrambe queste categorie, come sappiamo, svolgono effetti positivi ben documentati. In realtà un'analisi effettuata nel 2010 dal NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence of England and Wales*) era giunta alla conclusione che non vi fossero differenze sostanziali tra l'una e l'altra classe di farmaci<sup>5</sup>. Successivamente la pubblicazione dello studio POET-COPD<sup>3</sup> (*Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD*) ha messo a confronto un beta-stimolante a lunga durata, il salmeterolo, con un anticolinergico a lunga durata, il tiotropio. Nello studio POET-COPD sono stati arruolati pazienti con BPCO che nell'ultimo anno avevano avuto documentate riacutizzazioni, tali da richiedere una terapia specifica o un ricovero ospedaliero. Un aspetto importante dello studio consisteva nel fatto che i pazienti reclutati potevano proseguire la terapia in corso al momento dell'arruolamento, compresi gli steroidi inalatori. Sono stati quindi valutati i tempi di comparsa delle prime riacutizzazioni e delle successive e la sicurezza del trattamento broncodilatatore in termini di effetti avversi e di mortalità. I risultati hanno dimostrato che tiotropio rispetto a salmete-

### FIGURA 3.

La terapia broncodilatatrice favorisce la desuflazione polmonare (da Mahler et al., 2009)<sup>1</sup>.



rolo prolunga i tempi di comparsa delle riacutizzazioni, con un 17% di diminuzione del rischio per tali eventi. L'incidenza di effetti avversi, compresi i casi di morte, è stata simile con i due diversi trattamenti. Lo studio POET-COPD sembra quindi dimostrare che nei pazienti con BPCO una terapia iniziale con tiotropio può essere più vantaggiosa rispetto a quella con salmeterolo. Uno studio pubblicato nel 2013 su *Lancet* ha messo a confronto un altro beta-stimolante a lunga durata d'azione, l'indacaterolo, con il tiotropio, in pazienti con BPCO severa e storia di almeno un episodio di esacerbazione di grado moderato-severo negli ultimi 12 mesi. Entrambe le molecole hanno indotto significativi miglioramenti nella funzionalità polmonare, con profili di sicurezza paragonabili. Tiotropio ha mostrato una maggior protezione per le riacutizzazioni, sebbene il numero assoluto di eventi registrati fosse piuttosto basso e incerta l'importanza clinica dei differenti trattamenti assunti<sup>6</sup>.

Quello della sicurezza dei farmaci broncodilatatori, a breve e soprattutto a lunga durata d'azione, è un tema negli ultimi anni molto dibattuto, soprattutto dopo le segnalazioni di eventi avversi, in alcuni casi mortali, associati a queste terapie. Dopo l'uscita di tiotropio nel 2004, la stessa Boehringer Ingelheim, produttrice del farmaco, nel novembre 2007 segnalò all'FDA americana (*Food and Drug Administration*) un possibile aumento del rischio di stroke. Nel settembre 2008 Singh et al. hanno pubblicato una metanalisi su 17 trial clinic randomizzati secondo cui emergeva un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso degli anticolinergici (tiotropio HandiHaler® e ipratropio)<sup>7</sup>. In contrasto con questi risultati, in un successivo ampio studio della durata di 4 anni, l'UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) pubblicato nel 2008, in realtà non fu trovata conferma dell'aumentato rischio cardiovascolare associato all'uso di tiotropio nella formulazione HandiHaler®, rispetto al placebo<sup>8</sup>. Per dirimere i dubbi che la diversità di risultati tra lo studio di Singh e l'UPLIFT sollevava, l'FDA nominò una giuria che dopo accurata revisione dei lavori attribui ai dati dell'UPLIFT una maggiore attendibilità, evidenziando nel

contempo alcuni limiti metodologici dello studio di Singh. Venne anche sottolineata l'importanza degli strumenti utilizzati per l'erogazione delle polveri sull'azione finale del farmaco. Infatti il tipo di device può condizionare la modalità di deposizione del farmaco nell'apparato respiratorio e questo, insieme ad altri fattori, può comportare effetti anche sui rischi connessi alla terapia. Più recentemente lo studio TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance In RespiMat*)<sup>9</sup>, studio multinazionale in doppio cieco della durata di 3 anni, è stato disegnato allo scopo di mettere a confronto la sicurezza e l'efficacia di due dosaggi di tiotropio RespiMat® (2,5 o 5 µg/die) con tiotropio HandiHaler® (18 µg/die). Due i principali endpoint dello studio: la mortalità per tutte le cause e l'insorgenza di esacerbazioni di BPCO. Agli oltre 17.000 pazienti coinvolti era consentito continuare ad assumere qualsiasi altro trattamento in atto al momento dell'arruolamento. Lo studio TIOSPIR, uno dei più grandi finora realizzati sui pazienti con BPCO, ha quindi confrontato per la prima volta l'utilizzo di uno stesso principio attivo, somministrato mediante differenti sistemi di erogazione già in commercio, diverse formulazioni e diversi dosaggi, in termini di effetti su outcome quali mortalità e tempo di insorgenza della prima esacerbazione. Nel corso dei 3 anni di osservazione RespiMat® è risultato non inferiore a HandiHaler® rispetto al rischio di morte e non superiore a HandiHaler® riguardo al rischio di prima esacerbazione (tempo medio di insorgenza 2 anni per le due formulazioni). In tutti i pazienti dei tre bracci dello studio le cause di morte e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori sono risultate simili. Anche nei pazienti con storia di aritmia cardiaca le due formulazioni hanno dimostrato impatto simile sulla sopravvivenza misurata come mortalità per qualsiasi causa. Le conclusioni degli autori sono state che nei pazienti con BPCO tiotropio RespiMat® alla dose di 5 o 2,5 µg ha un profilo di sicurezza e un'efficacia sulle riacutizzazioni simili a quelle di tiotropio nella formulazione HandiHaler® alla dose di 18 µg.

Nonostante il limite costituito dall'assenza di un gruppo placebo di confronto, i pazienti

dello studio TIOSPIR, grazie agli ampi criteri di inclusione, sono rappresentativi dei pazienti con BPCO della vita reale, essi infatti appartenevano alle diverse categorie di valutazione della BPCO (GOLD gruppi A-D), potevano fare uso di terapie concomitanti e comprendevano soggetti con una storia di disturbi cardiaci.

Per questi motivi i risultati dello studio rivestono particolare interesse anche per i medici di famiglia per quanto riguarda la gestione della terapia della BPCO nella loro pratica quotidiana.

## Bibliografia

- Mahler DA, Ward J, Waterman LA, et al. *Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease*. *Chest* 2009;136:1473-9.
- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMER), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). *Gestione Clinica Integrata della BPCO - 2013*.
- 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.
- Wedzicha JA. *Choice of bronchodilator therapy for patients with COPD*. *N Engl J Med* 2011;364:1167-8.
- CG101 chronic obstructive pulmonary disease (update): full guideline*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 (<http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance>).
- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. on behalf of the INVIGORATE investigators. *Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study*. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. *Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2008;300:1439-50. Erratum in: *JAMA* 2009;301:1227-30.
- 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.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al.; the TIOSPIR Investigators. *Tiotropium RespiMat Inhaler and the Risk of Death in COPD*. *N Engl J Med* 2013 Aug 30 [Epub ahead of print].