

Rallentamento della progressione della BPCO

Claudio Maria Sanguinetti
Direttore UOC Pneumologia-UTIR
Azienda Complesso Ospedaliero
San Filippo Neri, Roma

In una recente verifica dello studio UPLIFT è emerso che è possibile rallentare la progressione della BPCO con la somministrazione cronica di tiotropio per via inalatoria in pazienti ancora in fase di minore gravità clinico-funzionale

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una "malattia prevenibile e trattabile, con significativi effetti extrapolmonari, caratterizzata da limitazione del flusso aereo non completamente reversibile, progressiva e associata ad abnorme risposta infiammatoria polmonare a particelle o gas nocivi" (GOLD Report 2008, www.goldcopd.org).

Questa definizione è una sintesi della storia naturale della malattia, causata generalmente da inveterato tabagismo, che determina ostruzione delle vie aeree scarsamente reversibile o irreversibile, che può progredire verso l'insufficienza respiratoria. Il danno polmonare è sostanzialmente da fenomeni infiammatori che, oltre a determinare esiti irreversibili, assume anche estensione sistemica, con coinvolgimento di molti altri organi e apparati.

In questo contesto, significativo è l'aumento della velocità con cui i pazienti affetti da BPCO perdono funzione respiratoria, misurata come riduzione del valore del volume espiratorio forzato al secondo (FEV1) in un certo periodo di tempo, in genere un anno, che ha anche un importante significato prognostico negativo.

Sulla base dei risultati di vari studi è maturata la convinzione che siano pochi gli interventi aventi effetto favorevole sulla progressione del danno, ed essi fanno riferimento alla cessazione della abitudine tabagica (Anthonisen NR et al. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9), all'ossigenoterapia continuativa nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica critica (NOTT, *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8; MRC Working Party, *Lancet* 1981; 1: 681-6) e alla riduzione chirurgica di

volume polmonare (LVRS) in gruppi selezionati di pazienti (Fishman A et al. *NEJM* 2003; 348: 2059-73).

■ Trial farmacologici

Nell'ultimo decennio diversi trial farmacologici hanno ricercato un possibile effetto favorevole sulla progressione della malattia, nella speranza di modificare un percorso nella maggioranza dei casi quasi ineluttabile verso l'invalidità e la morte, ma i risultati, pur testimoniando la validità dei corticosteroidi inalatori (ICS) e dei broncodilatatori a lunga durata di azione, sia simpaticomimetici (LABA) sia anticolinergici (LAAC), per l'attenuazione dei sintomi e il miglioramento della performance fisica e della qualità di vita del paziente, non hanno dimostrato efficacia sulla progressione della malattia (Pauwels RA et al. *NEJM* 1999; 340: 1948-53; The Lung Health Research Group. *NEJM* 2000; 343: 1902-9; Burge PS et al. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303; Decramer M et al. *Lancet* 2005; 365: 1552-60).

Più recentemente, uno studio su larga scala della durata di tre anni (Calverley PMA et al. *NEJM* 2007; 356: 775-89), disegnato per verificare primariamente l'ipotesi che una combinazione preformata ICS+LABA sia in grado di diminuire la mortalità nei pazienti con BPCO, pur non soddisfacendo l'obiettivo principale, ha consentito di verificare anche un possibile effetto sulla velocità di decadimento funzionale respiratorio.

Questo possibile effetto favorevole è dimostrato in un'analisi a posteriori (Celli BR et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8), che in pratica ha aperto una breccia nel muro della ritenuta inefficacia dei farmaci

sulla progressione della BPCO.

Di seguito, sulla base di un'analisi retrospettiva (Anzueto A et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 75-81), che ha indicato come l'inalazione di tiotropio bromuro sia in grado di rallentare la perdita di funzione respiratoria nei pazienti con BPCO, è stato disegnato lo studio UPLIFT, con l'obiettivo primario di dimostrare tale effetto del tiotropio in un'ampia casistica di pazienti BPCO trattati per un lungo periodo di tempo (Tashkin DP et al. *NEJM* 2008; 359: 1543-54).

I risultati di questo studio, oltre a confermare l'effetto favorevole del tiotropio sulle riacutizzazioni della BPCO, dimostrano anche una riduzione della mortalità cardiovascolare e dell'insufficienza respiratoria, reperti molto importanti in pazienti in cui queste sono le maggiori cause di exitus.

Il target principale dello studio non era però raggiunto, perché, nell'intera casistica, non vi erano differenze significative tra gruppo tiotropio e controllo relativamente al decadimento di FEV1. In base a ciò non si confermerebbe la possibilità di ridurre la perdita progressiva di funzione respiratoria con la somministrazione cronica di tiotropio, che pure ha dimostrato di essere molto efficace per migliorare lo stato fisico e ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, il che è molto rilevante perché le riacutizzazioni favoriscono la progressione della malattia (Donaldson GC et al. *Thorax* 2002; 57: 847-52).

È chiaro però che prima di archiviare le conclusioni di un trial, si debbono verificare i risultati anche nei differenti sottogruppi, specie quando la casistica sia talmente ampia da consentire tale analisi.

Conferme dallo studio UPLIFT

È proprio recentissima la pubblicazione di un'ulteriore verifica dello studio UPLIFT in un sottogruppo numericamente molto consistente di pazienti con BPCO di moderata gravità (Decramer M et al. *Lancet* 2009; 374: 1171-78), che riafferma con forza la capacità del tiotropio di rallentare la progressione della malattia quando la terapia sia iniziata nelle fasi precoci, in cui sono già attivi i processi infiammatori locali e sistemici che sono alla base delle alterazioni strutturali e funzionali di vari organi e apparati, ma in cui è ancora possibile modificare una situazione non irreversibilmente stabilizzata.

Infatti, sono stati presi in considerazione 2.739 partecipanti allo studio UPLIFT (il 46% circa dell'intera casistica) con BPCO in stadio II secondo la classificazione GOLD. Selezionando i pazienti che dopo 30 giorni dall'inizio dello studio avevano effettuato tre o più prove spirometriche nel tempo, 1.218 stadi II del gruppo tiotropio sono stati confrontati con altri 1.157 del gruppo di controllo e dopo somministrazione cronica del broncodilatatore anticolinergico si è evidenziata una significativa diminuzione della perdita di funzione respiratoria (43 mL/anno vs 49 mL/anno; $p=0.024$) (figura 1).

Tale differenza, seppure come sola tendenza, si evidenzia anche per la capacità vitale, sia lenta (SVC), sia forzata (FVC). Molto importante anche che con tiotropio i valori medi di FEV1 pre- e post-broncodilatatore sono sempre stati significativamente ($p<0.0001$) superiori a quelli dei controlli in ogni momento di verifica durante lo studio.

Similmente, lo stato di salute (misurato con questionario di St. George) è sempre stato migliore con tiotropio rispetto al controllo ($p\leq 0.006$).

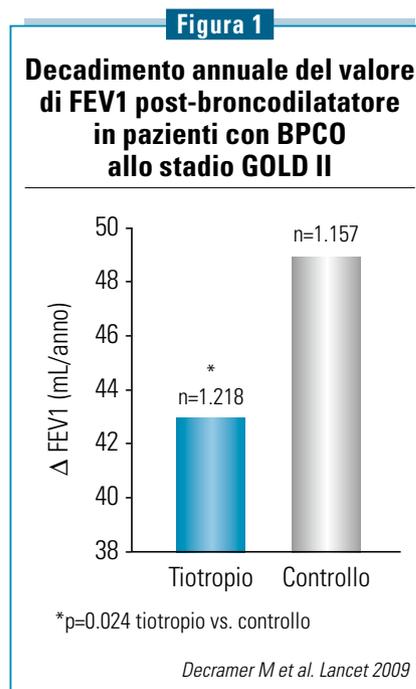
Infine, il numero medio di riacutizzazioni per paziente e per anno è stato significativamente inferiore con tiotropio, così come più lungo il tempo fra una riacutizzazione e l'altra ($p<0.0001$) (figura 2). Inoltre il rischio di presentare una riacutiz-

zazione è stato inferiore con tiotropio indipendentemente dal fatto che di base i pazienti assumessero ICS o meno.

Conclusioni

I risultati di questo studio attestano che il tiotropio somministrato nel lungo termine anche nei pazienti con BPCO in fase di moderata gravità ha effetti molto favorevoli, sia sullo stato fisico e sulla funzionalità respiratoria dei pazienti, sia in termini di riduzione delle riacutizzazioni e del decadimento di FEV1.

Quest'ultimo reperto, oltre a stimolare una più diffusa e precisa diagnosi della BPCO per potere intervenire sulle iniziali alterazioni respiratorie e sistemiche, specie quando i pazienti siano già sintomatici, è sicuramente innovativo e molto importante, perché dimostra che una terapia farmacologica adeguata e iniziata precocemente può rallentare la progressione della malattia. Sicuramente saranno utili ulteriori conferme per dare valore definitivo a questi risultati, ma vi sono già basi molto robuste per dire che è possibile modificare la storia natu-



rale della BPCO, non solo con interventi di prevenzione primaria, ma anche con una terapia farmacologica iniziata in uno stadio di minore gravità.

Pertanto, è con giustificato ottimismo che oggi ci sentiamo di affermare che una vecchia speranza sta ormai diventando certezza.

