

Sicurezza di impiego del tiotropio nella BPCO: esperienze cliniche e risultati delle metanalisi

Fernando De Benedetto

Direttore U.O.C. Pneumologia
Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"
Chieti

Recenti evidenze mostrano che tiotropio determina sostanziali benefici nel paziente con BPCO, in particolare nello stadio moderato, con la conferma, su solide basi, del buon profilo di tollerabilità di questo farmaco

“**L**a patologia cronica richiede una terapia cronica”. Questo paradigma fa subito venire alla mente le principali patologie croniche con le quali quotidianamente il medico di medicina generale si confronta: ipertensione arteriosa, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Nel contempo, per ciascuna di queste patologie, si accendono immediatamente una serie di led multicolori, che illuminano i nomi dei principi attivi di più frequente utilizzo. Alcuni di questi led, però, si accendono a intermittenza e proiettano i nomi dei pazienti che hanno avuto effetti avversi causati dalla terapia cronicamente prescritta e che, da allora, assumono le terapie in maniera assolutamente irregolare.

È noto che nelle malattie croniche la non aderenza alla terapia determina una più rapida progressione della stessa, ne facilita gli episodi di riacutizzazione e avvicina inesorabilmente l'exitus; eppure, nonostante queste drammatiche previsioni, una rilevante percentuale di pazienti con BPCO, non rispetta la terapia.

Non vi sono ampi studi che hanno valutato la problematica dell'aderenza nella BPCO; per ciò che concerne l'asma i pazienti in trattamento regolare sono circa il 50%,¹ mentre, per esempio, circa il 70% degli ipertesi segue regolarmente la terapia prescritta.

Tra le tante possibili cause di non aderenza (sentirsi temporaneamente bene e non avvertire alcun ulteriore beneficio, la paura di diventare "dipendente" dai farmaci, la complessità del regime terapeutico prescritto, la paura di essere considerato un invalido, la dimenticanza di assumere la terapia, ecc), un ruolo rilevante è giocato dalla paura degli effetti collaterali del farmaco prescritto.

Una frazione importante del tempo che il medico quotidianamente dedica all'attività educativa dei suoi pazienti cronici deve essere riservata a rassicurarli sulla sicurezza di impegno della terapia prescritta, con particolare riguardo ai più temuti effetti collaterali, quelli cioè che coinvolgono gli organi e apparati più importanti, come per esempio quello cardiovascolare.

Non sono sufficienti generiche parole per tranquil-

lizzare il paziente, né basta riferire che nella casistica personale non si sono osservati effetti collaterali di rilievo. È necessario fornire informazioni costruite su dati "sicuri", cioè ricavati da casistiche molto ampie di studi autorevoli, pubblicati sulle riviste più qualificate o dell'area specialistica di riferimento, o, più in generale, della medicina interna.

Indicazioni cliniche del tiotropio nella BPCO

La BPCO è uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica,^{2,3} essa è ovunque in crescente incremento, tanto da giustificare la massima allerta e attenzione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ha costituito la GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), alleanza volontaria di organizzazioni nazionali e internazionali (Ministeri della Salute, società scientifiche di area respiratoria, associazioni di pazienti), che ha l'obiettivo di ridurre il carico globale delle malattie respiratorie croniche, fra le quali la BPCO ha il peso epidemiologico più rilevante.

Numerosi e ampi studi hanno documentato, con assoluta significatività, che in tutti gli stadi funzionali di gravità la regolare assunzione quotidiana di tiotropio riduce i sintomi,⁴ migliora la capacità di esercizio,⁵ riduce il numero e la gravità delle riacutizzazioni,^{6,7} migliora la qualità della vita,⁸ riduce la mortalità⁹ e inoltre, come recentissimamente dimostrato, riduce il declino del VEMS (volume espiratorio massimo al 1° secondo) nei pazienti in stadio II Gold, aprendo positive prospettive, finora non immaginabili, sul controllo dell'evoluzione del danno funzionale.¹⁰

Sicurezza di impiego di tiotropio. Risultati delle metanalisi

L'esperienza clinica quotidiana ha insegnato al medico che l'uso degli anticolinergici per via inalatoria, in particolare il tiotropio, nel paziente con BPCO è ben tollerato e che questi farmaci sono maneggevoli e sicuri. L'evento avverso più frequentemente riportato è la secchezza delle fauci, in genere lieve, con tendenza a risolversi nel prosieguo della

terapia nella maggior parte dei pazienti, senza richiedere l'interruzione del trattamento.¹¹

Nell'autunno del 2008 sono state pubblicate due metanalisi^{12,13} che hanno suscitato allarme perché hanno evidenziato - il primo valutando studi condotti solo con ipratropio, il secondo aggiungendone anche alcuni con tiotropio - un rischio di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari significativamente maggiore rispetto agli altri trattamenti considerati (placebo, broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata, steroidi inalatori, teofilline).

Questi studi mostravano però gravi limiti metodologici, per esempio:

- non avere considerato la funzionalità respiratoria dei pazienti e quindi non aver stratificato il livello di gravità degli stessi;
- non avere aggiustato i dati in base alla durata dei trattamenti previsti nei diversi studi;
- non avere tenuto conto degli eventi avversi nei pazienti drop-out dei diversi bracci di trattamento;
- avere considerato insieme farmaci anticolinergici a tutti gli effetti diversi.

Tali limiti rendono fuorvianti e strumentali i risultati ottenuti. In particolare lo studio di Singh¹³ mostra un significativo incremento del rischio cardiovascolare basato sul confronto ipratropio vs controlli, mentre nello stesso studio quando si confrontano i risultati del tiotropio (12 trial) vs i controlli questa più elevata incidenza scompare.

Una più recente e sistematica metanalisi indipendente,¹⁴ condotta in accordo ai "QUOROM statements",¹⁵ ha valutato la sicurezza dell'impiego regolare di tiotropio nei pazienti con BPCO di qualsiasi gravità. Obiettivo principale della metanalisi era il confronto degli eventi avversi maggiori cardiovascolari, della mortalità cardiovascolare, dell'infarto del miocardio non fatale e degli episodi di stroke avvenuti durante il periodo di trattamento con tiotropio in confronto con placebo o salmeterolo.

A tal fine sono stati selezionati, nel rispetto dei rigorosi criteri di inclusione prestabiliti, 19 studi randomizzati e controllati con un numero di oltre 18.000 partecipanti.

Con assoluta evidenza l'analisi condotta dimostra che il tiotropio, in confronto con placebo o salmeterolo, non aumenta il rischio di eventi avversi maggiori cardiovascolari né la mortalità per tutte le cause nei pazienti con BPCO. L'uso dell'associazione salmeterolo/fluticasone è associato a minore incidenza di eventi cardiovascolari, suggerendo un effetto protettivo dello steroide inalatorio, di converso, però, nel gruppo trattato con questa associazione si è osservato un piccolo ma significativo incremento delle polmoniti. Infine, le analisi di sensibilità condotte su sottogruppi di pazienti hanno evidenziato che i soggetti con BPCO forti fumatori (≥ 55 pack-years) presentano un trend con più alta incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori.

Considerazioni conclusive

Le più recenti evidenze dimostrano che la terapia broncodilatatrice con tiotropio determina sostanziali benefici in tutti i pazienti con BPCO. In particolare nella BPCO moderata (stadio II GOLD) si è anche dimostrato che riduce il declino del VEMS misurato dopo broncodilatatore. Questo risultato è di grande interesse perché, accanto alla cessazione dell'abitudine tabagica, è l'unico dato di terapia farmacologica che dimostra di modificare la storia naturale della BPCO, agendo in uno stadio precoce della stessa.

Questa evidenza pertanto rafforza l'importanza della precocità e della regolarità della terapia nella BPCO, ma è altresì ugualmente importante poter confermare su solide basi, derivate sia dalla amplissima esperienza post-marketing del tiotropio sia dai risultati di accurate metanalisi, il noto buon profilo di tollerabilità di questo farmaco.

Si potranno così mantenere stabilmente illuminati nella nostra mente solo quei led multicolori che ci ricordano quali principi attivi utilizzare ed eliminare la sgradevole intermittenza di nomi di pazienti cronici colpiti da eventi avversi farmaco correlati.

BIBLIOGRAFIA

1. Bender B et al. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 177-86.
2. <http://goldcopd.org>
3. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. 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.
4. Dusser D et al. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 547-55.
5. Casaburi R et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-17.
6. Iewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
7. Wedzicha JA 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.
8. Tonnel AB et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 301-10.
9. Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008; 359: 1543-54.
10. Decramer M et al. 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: 1171-8.
11. Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. *Drugs* 2002; 62: 1195-203.
12. Lee TA et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149: 380-90.
13. Singh S et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 3: 1-10.
14. Rodrigo GJ et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Resp Med* 2009; 3: 1421-9.
15. Moher D et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.