

# Terapia della BPCO in stadio lieve/moderato: il punto sui pazienti "naïve"

**Francesco de Blasio**

Unità Funzionale di Pneumologia  
e Riabilitazione Respiratoria  
Casa di Cura Clinic Center  
Napoli

*Una recente analisi post hoc dello studio UPLIFT condotta su pazienti naïve ha confermato l'indicazione ad un trattamento precoce con tiotropio, broncodilatatore a lunga durata d'azione, anche in soggetti con BPCO lieve/moderata*

**A** causa del grande rilievo epidemiologico che caratterizza la broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) è semplice osservare come la classe medica - rappresentata sia dallo specialista pneumologo quanto dal medico di medicina generale - si trovi quotidianamente di fronte a nuovi pazienti cui viene diagnosticata tale patologia.

Secondo stime epidemiologiche ormai consolidate, nel mondo occidentale la broncopatia cronica ostruttiva ha un'incidenza che si aggira tra il 6% e il 9%, rappresentando un problema non trascurabile anche in età giovanile.

Infatti, è stato evidenziato da studi epidemiologici che il 10% di giovani tra i 20 e i 44 anni presenta tosse ed espettorato in assenza di ostruzione bronchiale e il 3.6% presenta i medesimi sintomi associati a ostruzione bronchiale.

La letteratura scientifica pubblicata negli ultimi anni<sup>1,2</sup> è concorde nel sottolineare come l'obiettivo principale della terapia in questi pazienti dovrà necessariamente essere quello di controllare i sintomi, prevenire la progressione della malattia, migliorare la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita, prevenire le riacutizzazioni e migliorare la sopravvivenza,<sup>3</sup> impiegando approcci farmacologici con un adeguato profilo di sicurezza.

## Evidenze dallo studio UPLIFT

Tra le evidenze scientifiche più importanti, va sicuramente citato lo studio UPLIFT (Understanding Po-

tential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) nel quale sono stati arruolati circa 6.000 pazienti affetti da BPCO.

Nello studio i pazienti sono stati randomizzati e seguiti per quattro anni in un gruppo trattato con tiotropio (18 mcg una volta al giorno) o in un gruppo trattato con placebo nel quale ai pazienti era consentito l'uso di tutte le terapie di mantenimento disponibili, ad eccezione degli anticolinergici.<sup>4,5</sup>

L'outcome primario dello studio - ovvero l'obiettivo principale da raggiungere - era rappresentato dalla riduzione del declino della funzione polmonare, calcolata attraverso la misurazione di alcuni indici spirometrici, il VEMS (volume espiratorio massimo al primo secondo) e CVF (capacità vitale forzata).

Al termine dei quattro anni di osservazione, infine, i pazienti venivano seguiti per un ulteriore periodo di un mese dalla fine del trattamento. Grazie al gran numero di pazienti arruolati e alla stratificazione dei pazienti nei diversi stadi di gravità di malattia, lo studio UPLIFT consente un'indubbia opportunità di acquisire importanti informazioni nell'impiego del tiotropio come primo farmaco di mantenimento nella BPCO.

## Analisi post hoc dello studio UPLIFT

I pazienti arruolati nello studio UPLIFT, in oltre il 40% dei casi (circa 2.400 soggetti) soffrivano di BPCO in stadio moderato (GOLD II), ovve-

ro con VEMS compreso tra l'80% e il 50% del valore teorico e, tra essi, oltre 800 non assumevano alcun farmaco respiratorio, in quanto pazienti di primo accertamento.

Su questi pazienti - definiti "naïve" o "maintenance naïve" - è stata recentemente pubblicata un'analisi post hoc dello studio UPLIFT<sup>6</sup> che si è proposta di indagare gli "outcomes" clinici. Questa analisi, condotta quindi su pazienti che non praticavano alcun tipo di terapia e che erano di conseguenza confrontati con soggetti del gruppo placebo che non assumevano in realtà alcun farmaco, ha posto ancor più in evidenza la capacità del tiotropio di rallentare la progressione della BPCO.

Si è osservata, infatti, una migliore conservazione e un più lento decadimento della funzione respiratoria e della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), con un'azione che tende ad amplificarsi nel tempo.

In dettaglio, i pazienti trattati con tiotropio dimostravano:

- una netta e statisticamente significativa riduzione del declino funzionale a quattro anni (riduzione del VEMS pari a 42 ml/anno rispetto ai pazienti del gruppo placebo il cui VEMS si riduceva di 53 ml/anno;  $p=0.026$ );
- un incremento degli indici spirometrici mattutini (VEMS = +134 ml;  $p<0.001$ );
- un netto miglioramento della qualità della vita misurata con il questionario del St. George Hospital (+ 4.20 Unità;  $p<0.001$ ).

Il miglioramento della funzione polmonare e quello della qualità della vita, rappresentano nella pratica clinica quotidiana, obiettivi molto ambiziosi e difficilmente raggiungibili. Questi miglioramenti determinano - a cascata - miglioramenti in altri outcome "centrati sul paziente", come per esempio la tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea.

La riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea, inoltre, sono comunemente riscontrabili - seppure in misura ovviamente minore - anche nei pazienti affetti da BPCO negli stadi iniziali di malattia. Ed ancora, il declino della funzione polmonare è tanto più accentuato quanto inferiore è il grado di compromissione della medesima.

In altre parole, chiarendo ciò che potrebbe sembrare apparentemente paradossale, quanto inferiore è la riduzione della funzione polmonare (corrispondente agli stadi più

lievi della malattia), tanto maggiore è il declino annuale del VEMS in termini assoluti.

### ■ Conferme dallo studio

Questi dati sembrano ulteriormente confermare l'indicazione ad un trattamento precoce con un farmaco broncodilatatore a lunga durata d'azione come il tiotropio anche nei pazienti in stadio di malattia meno grave (come lo stadio II GOLD), a sottolineare come l'effetto positivo del farmaco è maggiormente significativo nei pazienti che non hanno ancora manifestato gradi severi di deficit ventilatorio di tipo ostruttivo. Inoltre, le risultanze di questo studio consentono di affermare che l'endpoint primario dello studio UPLIFT - ovvero la riduzione del declino funzionale della BPCO - sia chiaramente raggiungibile in una fetta molto significativa della popolazione oggetto dello studio.

### BIBLIOGRAFIA

1. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130: 1129-1137.
2. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, van Rooij FJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, Joos GF, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009; 135: 368-377.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1554.
5. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-955.
6. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M, on behalf of the UPLIFT investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65-73.