

Efficacia delle terapie inalatorie nella BPCO

La BPCO è una patologia respiratoria che si sviluppa in genere dopo i 40 anni in soggetti fumatori, caratterizzata da un deficit ventilatorio progressivo, scarsamente modificabile con le terapie farmacologiche. La natura ostruttiva della BPCO è evidenziata dalla riduzione del rapporto tra quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata (VEMS o FEV₁) e capacità vitale forzata (CVF o FVC): FEV₁/FVC < 0.70.

L'entità dell'ostruzione aumenta con il ridursi del FEV₁, che si traduce in una espirazione più difficoltosa.

Pur presentando sintomi comuni con l'asma bronchiale (dispnea e tosse), la BPCO è sostenuta da meccanismi fisiopatologici diversi che condizionano una ridotta efficacia dei trattamenti. Come già riportato in un precedente Pacchetto Informativo del 2004¹ è diffusamente accettato che, data la natura progressiva della malattia (vedi tabella 1) e lo scarso impatto dei farmaci, i trattamenti siano solo incrementali (terapia a scalini) in relazione alla gravità del quadro clinico. Ciò differenzia in modo netto la terapia della BPCO rispetto a quella dell'asma, dove invece i trattamenti sono in relazione al controllo clinico.

Negli ultimi anni si è assistito a una pericolosa semplificazione nell'utilizzo dei trattamenti inalatori della BPCO, trasferendo i risultati ottenuti su



popolazioni di pazienti gravi a popolazioni meno gravi e ciò ha portato all'utilizzo delle associazioni precostituite di beta₂-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e steroidi inalatori (ICS) sin dai primi stadi di malattia.

Questo Pacchetto Informativo intende approfondire le evidenze disponibili, nei pazienti affetti da BPCO stabile, sull'efficacia di:

- broncodilatatori a lunga durata di azione (LABA e anticolinergici) utilizzati in monoterapia;
- strategie di associazione tra i diversi farmaci inalatori.

Il pacchetto non affronta i trattamenti sistemici (teofillinici, steroidi sistemici, inibitori della PDE₄) e le terapie riabilitative o chirurgiche.

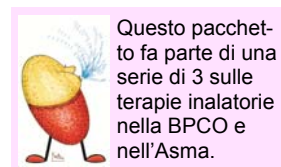


Tabella 1. Classificazione di gravità della BPCO, in pazienti sintomatici e con rapporto FEV₁/FVC < 0.70 secondo le LG GOLD 2010⁴

Stadio GOLD 1 (BPCO lieve)	Lieve limitazione del flusso d'aria (FEV ₁ ≥80% del valore teorico). Tosse cronica ed espettorato possono essere presenti.
Stadio GOLD 2 (BPCO moderata)	FEV ₁ compreso tra 50 e 80% del valore teorico. Presente dispnea da sforzo; talora presenti tosse ed espettorato. I pazienti tipicamente lamentano sintomi respiratori cronici o riacutizzazioni dei sintomi.
Stadio GOLD 3 (BPCO grave)	FEV ₁ compreso tra 30 e 50% del valore teorico. Aumentata dispnea, ridotta capacità di esercizio, astenia e ripetute riacutizzazioni dei sintomi con probabile impatto sulla qualità della vita.
Stadio GOLD 4 (BPCO molto grave)	FEV ₁ < 30% o <50% del valore teorico, associato a presenza di insufficienza respiratoria cronica.* La qualità della vita è compromessa e le riacutizzazioni possono mettere il paziente a rischio di vita.

* L'insufficienza respiratoria cronica è definita da una PaO₂ <60 mmHg con o senza una PaCO₂ >50 mmHg respirando aria a livello del mare. L'insufficienza respiratoria può essere definita anche dagli effetti che si manifestano a livello cardiaco (cuore polmonare).

Nell'interno...

Che cosa dicono le linee guida	pag. 2
...e le revisioni sistematiche	pag. 3
Farmaci di prima scelta:	
• LABA	pag. 4
• Tiotropio	pag. 5
Associazioni di due o più farmaci:	
• LABA + ICS e TRIPLICE	pag. 6
• Studio TORCH	pag. 7
Conclusioni	pag. 8
Bibliografia	Risguardo
Ossigenoterapia a lungo termine	Inserto

Che cosa dicono le linee guida?

Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche pneumologiche ha permesso di selezionare 5 LG pubblicate dal 2008.²⁻⁶

Tutte le LG raccomandano una terapia farmacologica a gradini: nella scelta della strategia terapeutica tutte considerano lo stadio di gravità funzionale della BPCO, la risposta al/i trattamento/i e la frequenza delle riacutizzazioni, anche se in modo non univoco. Ad esempio, i valori di riduzione del FEV₁ rispetto al teorico non sono sempre gli stessi: in particolare, una LG⁶ definisce il livello di BPCO moderata con FEV₁ fra 60 e 80% (le altre 4 LG²⁻⁵ con FEV₁ fra 50 e 80%) e quello di BPCO grave con FEV₁<60% (le altre 4 LG²⁻⁵ con FEV₁<50%). Di seguito vengono confrontate le strategie terapeutiche con farmaci inalatori raccomandate dalle LG nei diversi stadi di malattia, per identificare punti di concordanza e discordanza.



Tabella 2. Strategia di impiego dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA e anticolinergici), degli steroidi inalatori (ICS) e delle loro associazioni nella BPCO secondo le LG selezionate. Ogni LG è identificata da una lettera. Gli stadi di BPCO considerati sono tutti riportati a quelli descritti dalle LG GOLD⁴ (tabella 1).

BPCO stabile	LABA o anticolinergici da soli					LABA + anticolinergici					LABA + ICS + anticolinergici					LABA + ICS				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
lieve	◦	◦					◦					◦					◦			
moderata	◊	◦				◊	◦				◊	#					◦			
grave	◊	§				◊					◊	#								
molto grave	◊	§				◊					◊	#								

Legenda:

- Prima scelta
- Seconda scelta
- Seconda scelta in caso di rifiuto o intolleranza a ICS
- Terza scelta
- Trattamento non considerato dalla LG

Note.

- A - LG CTS²
- B - LG NICE³
- C - LG GOLD⁴
- D - LG AGENAS⁵
- E - LG ACP/ACCP/ATS/ERS⁶

◊ In caso di riacutizzazioni rare (meno di 1 all'anno per 2 anni consecutivi)

In caso di riacutizzazioni ripetute (più di 1 all'anno per più di 2 anni consecutivi)

§ Solo anticolinergici da soli (oppure LABA + ICS)

◦ In presenza di riacutizzazioni o sintomi persistenti

Broncodilatatori beta2-agonisti a breve durata (SABA): da usare al bisogno

Tutte le LG considerano i SABA (salbutamolo, fenoterolo e terbutalina) come il primo **trattamento farmacologico nella BPCO lieve** da usare solo **al bisogno**. Un loro impiego al bisogno è inoltre previsto in tutti i livelli della malattia, a supporto dei trattamenti cronici, anche con LABA (formoterolo, indacaterolo e salmeterolo).

Quando i SABA al bisogno non bastano

Concordanze sulla prima scelta dei trattamenti cronici

- **Negli stadi da moderato a grave** tutte le LG concordano nel raccomandare come prima scelta l'uso di un broncodilatatore a lunga durata da solo (LABA o tiotropio).
- **Nello stadio molto grave** 4 LG su 5 concordano su una prima scelta con LABA o tiotropio da soli. La LG GOLD⁴ invece raccomanda LABA+ICS+anticolinergici.
- **Nello stadio lieve** 2 LG su 5^{2,3} concordano sull'iniziare un trattamento con LABA o tiotropio in presenza di riacutizzazioni o sintomi persistenti nonostante l'uso di SABA.
- **In caso di riacutizzazioni ripetute**, la LG canadese² suggerisce di partire con LABA+ICS+anticolinergici già dallo stadio di BPCO moderata.

La scelta del broncodilatatore con cui iniziare il trattamento è lasciata al giudizio del clinico da tutte le LG tranne la LG NICE³ che suggerisce l'uso del tiotropio o del LABA+ICS (stadi grave o molto grave).

E se la prima scelta non basta?

Negli stadi grave o molto grave lo step successivo suggerito dalla maggior parte delle LG è associare LABA+tiotropio. Due LG su 5^{3,6} suggeriscono, già come seconda scelta, di associare LABA+ICS+tiotropio.

Negli altri stadi le raccomandazioni non sono concordanti.

Quando combinare tre farmaci

Tutte le LG considerano fra le scelte terapeutiche l'associazione di anticolinergici +LABA+ICS.

Nello stadio grave 2 LG su 5^{4,5} raccomandano tale triplice associazione come terza scelta e 2 come seconda scelta^{3,6}. Solo la LG CTS² ne riserva l'impiego in terza scelta solo ai pazienti con poche riacutizzazioni, negli stadi da moderato a molto grave (mentre raccomanda l'impiego in prima scelta nei pazienti con riacutizzazioni frequenti).

ICS: mai da soli nella BPCO

A differenza dell'asma, nessuna LG raccomanda l'uso di ICS da soli, ma sempre in associazione al solo LABA e/o al LABA + anticolinergico. La maggior parte delle LG (3 su 5)²⁻⁴ li raccomanda come prima scelta nelle forme molto gravi, in associazione con i LABA.



Consulta i pacchetti n 6/2011 e n.7/2011

.... e le revisioni sistematiche

Fra le revisioni sistematiche (RS) che dal 2006 ad oggi hanno confrontato l'efficacia dei trattamenti inalatori della BPCO fra loro e rispetto a placebo (P), su esiti rilevanti (*vedi risguardo*), sono state escluse quelle che hanno valutato indicatori di esito deboli o scarsamente riproducibili (qualità della vita, il miglioramento di alcuni test funzionali - spirometria, test del cammino, ecc.) e quelle che hanno valutato terapie con corticosteroidi inalatori (ICS) in monoterapia, in quanto trattamento non raccomandato dalle LG.

Confronti vs placebo (P): quale efficacia?

- **MORTALITÀ TOTALE:** valutata da 10 RS, è ridotta solo dall'associazione di LABA+ICS,^{c,e,m,p} ma non dai singoli farmaci in monoterapia (ICS, LABA, anticolinergici).^{a-d,g,h,m,n,p}
- **MORTALITÀ RESPIRATORIA:** ridotta dagli anticolinergici,^h mentre 2 RS^{a,h} di confronto tra LABA e P riportano risultati contrastanti in quanto applicano diversi criteri di inclusione degli studi. Nessuna RS sugli ICS ha considerato tale esito.
- **RIACUTIZZAZIONI GRAVI:** ridotte da tutti i trattamenti (per gli ICS solo nelle BPCO gravi) in tutte le RS^{b-d,h,m,n,p} tranne una,^a in cui si confrontano i LABA vs P.
- **OSPEDALIZZAZIONI:** dimostrata una riduzione nei trattati con tiotropio vs P.^{b,d,q,s}

Anticolinergici o LABA: che cosa scegliere?

- **MORTALITÀ TOTALE:** i risultati delle 3 RS disponibili sono contrastanti: una condotta su 3 studi^a mostra una riduzione di mortalità nei trattati con anticolinergici, mentre le altre due^{b,m} non mostrano differenze fra i due trattamenti.
- **MORTALITÀ RESPIRATORIA:** considerata da un'unica RS^a non evidenzia differenze fra i gruppi a confronto.
- **RIACUTIZZAZIONI:** la loro riduzione viene valutata da 7 RS: cinque^{b,c,h,l,s} non mostrano differenze significative, mentre due^{m,q} mostrano un vantaggio del tiotropio sul salmeterolo.
- **OSPEDALIZZAZIONI:** valutate da 4 RS con risultati discordanti. Due^{a,h} mostrano una riduzione significativa con anticolinergici, mentre le altre due^{b,s} non mostrano differenze significative tra i gruppi di confronto.

Tiotropio+LABA (formoterolo) vs tiotropio

- **RIACUTIZZAZIONI:** valutate da una sola RS^t (6 RCT - 1266 pz.) senza evidenziare differenze significative tra i gruppi a confronto.

LABA + ICS vs LABA: che cosa aggiunge l'ICS?

- **MORTALITÀ TOTALE:** le 5 RS^{c,f,i,m,p} che valutano tale esito non mostrano differenze tra i gruppi a confronto.
- **MORTALITÀ RESPIRATORIA:** una sola RSⁱ valuta l'esito senza evidenziare differenze.
 - **RIACUTIZZAZIONI:** considerate da 5 RS^{c,i,f,l,p} con risultati non sempre concordanti: Nannini^f descrive un vantaggio dell'associazione senza distinguere la gravità della riacutizzazione o lo stadio clinico del paziente; Rodrigoⁱ trova un beneficio solo per le riacutizzazioni più lievi e per quelle che portano a ricovero; Puhan,^l infine, mostra un beneficio solo nei pazienti più gravi (FEV₁ < 40%).

LABA + ICS vs tiotropio: scarse le evidenze disponibili

4 RS^{l,m,p,r} valutano questo confronto, basandosi in particolare sui dati dello studio più numeroso (INSPIRE).⁸

- **MORTALITÀ TOTALE:** valutata da 3 RS: una^m non evidenzia nessuna differenza, mentre le altre due^{p,r} riportano un beneficio dell'associazione sul tiotropio con i risultati del solo studio INSPIRE.⁸
- **RIACUTIZZAZIONI:** nessuna differenza evidenziata dalle 3 RS^{l,m,r} che ne valutano la riduzione.

LABA+ICS+tiotropio vs tiotropio: l'unione non fa la forza

Una sola RS di 3 studi (1021 pz)^u ha valutato questa strategia terapeutica (la TRIPLICE) coi seguenti risultati:

- **MORTALITÀ TOTALE:** nessuna differenza fra i gruppi a confronto.
- **RIACUTIZZAZIONI:** la RS non giunge ad alcuna conclusione in quanto nei due studi che valutavano tale esito le riacutizzazioni sono state definite in modo diverso.
- **OSPEDALIZZAZIONI:** nessuna riduzione delle ospedalizzazioni totali o per cause respiratorie.

IN SINTESI

- **Confronti vs placebo:** tutte le terapie inalatorie riducono le riacutizzazioni della BPCO, ma solo **LABA + ICS riducono la mortalità** totale nei pazienti con BPCO più grave.
- **Tiotropio vs LABA:** la superiorità del tiotropio nel ridurre riacutizzazioni e mortalità vs LABA non è chiaramente dimostrata.
- **L'associazione di LABA+ICS:**
 - **rispetto al LABA in monoterapia** non modifica l'efficacia sulla mortalità, mentre i dati sulle riacutizzazioni sono contrastanti: si osserva un lieve aumento di efficacia nei pazienti più gravi, ma con aumento degli eventi avversi;⁹
 - **rispetto al tiotropio in monoterapia** le scarse evidenze disponibili non consentono di definirne l'efficacia.
- **Tiotropio + LABA + ICS (TRIPLICE):** non si modificano significativamente gli esiti **rispetto al tiotropio in monoterapia**.

Farmaci di prima scelta

I beta2 agonisti a lunga durata (LABA)

La maggior parte delle LG raccomanda i beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) come prima scelta, al pari del tiotropio, per il trattamento della BPCO da moderata a molto grave. Sono attualmente in commercio tre LABA: salmeterolo, formoterolo e indacaterolo. Esistono numerosi studi che ne hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare i test di funzionalità respiratoria, ma solo alcuni di questi ne hanno valutato l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti (mortalità totale o respiratoria, frequenza di riacutizzazioni o necessità di ospedalizzazione). Nella maggior parte dei casi i vari principi attivi sono stati confrontati con placebo, mentre i confronti diretti sono limitati (vedi tabella 3).

Quali confronti?

La maggioranza dei confronti sono rappresentati da bracci di studi più ampi nei quali convivono 2 ipotesi: una di superiorità vs placebo e un confronto tra i principi attivi (non inferiorità o superiorità) in cui in realtà vengono utilizzati i loro risultati di confronto vs placebo. Tale modalità potrebbe distorcere le conclusioni rispetto alla rilevanza clinica dei risultati.

Tabella 3. Sono elencati gli RCT che hanno valutato l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti (primari o secondari) di durata superiore a 3 mesi su almeno 500 pz. In grigio gli studi che non hanno dimostrato l'ipotesi. Su fondo azzurro le molecole a brevetto scaduto.

Indicazione per BPCO	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS ALTRI LABA	STUDI VS TIOTROPIO
FORMOTEROLO	Rossi 2002 ¹⁰ Calverley 2003 ¹¹ Szafranski 2003 ¹²	Involve ¹⁸	
SALMETEROLO	Brusasco 2003 ¹³ TRISTAN ¹⁴ TORCH ¹⁵		POET ¹⁶ Brusasco 2003 ¹³
INDACATEROLO	Inhance ¹⁷ Involve ¹⁸	Involve ¹⁸	Inhance ¹⁷

Regole per la registrazione dei farmaci inalatori a brevetto scaduto

Esiste una specifica normativa EMA per l'autorizzazione dei topici inalatori a brevetto scaduto.²³⁻²⁴ Diversamente dai farmaci sistemici, lo scopo non è quello di dimostrare la bioequivalenza (farmacocinetica sovrapponibile) rispetto al farmaco di riferimento, ma piuttosto che siano garantite le stesse caratteristiche di diffusione locale in rapporto al diametro delle particelle da inalare, al propellente, agli eccipienti e al dispositivo utilizzati. I topici equivalenti devono inoltre dimostrare una diffusione sistemica non superiore al farmaco di riferimento.

Brusasco 2003:¹³ (1207 pazienti, 6 mesi di trattamento) il tiotropio, ma non il salmeterolo, ha aumentato il modo statisticamente significativo il tempo alla prima riacutizzazione rispetto a placebo. Il tempo alla prima ospedalizzazione per riacutizzazione non è risultato statisticamente diverso nei gruppi.

Indacaterolo: nuovo è meglio?

L'indacaterolo è un LABA, in commercio in Italia dalla fine del 2010; la lunga durata d'azione ne consente la mono-somministrazione giornaliera. Nella tabella i principali RCT pubblicati.

	INHANCE ¹⁷	INVOLVE ¹⁸	INLIGHT-2 ¹⁹	INSIST ²⁰
Popolazione	1683 pz	1732 pz	1002 pz	1123 pz
Intervento	I 150 mcg/die I 300 mcg/die	I 300 mcg/die I 600 mcg/die	I 150 mcg/die	I 150 mcg/die
Controllo	PI e T-H	PI e F	PI e S	S
Outcome primario	FEV ₁ a valle a 12 sett.	FEV ₁ a valle a 12 sett.	FEV ₁ a valle a 12 sett.	AUC di FEV ₁ a valle a 12 sett.
Esiti clinici rilevanti valutati	Riac. (%) tempo 1° riac ^S Sicurezza	Riac. (%) Riac./aa pz tempo 1° riac ^A Sicurezza	Sicurezza	Sicurezza
Tempo (sett)	26	52	26	12

I = Indacaterolo, T-H=Tiotropio Handihaler 18 mcg/die
F= Formoterolo 12 mcg x 2 /die , S=Salmeterolo 50 mcg x 2 /die PI=Placebo
Riac.= Riacutizzazioni ^S= positivo solo vs PI
^A= RR significativa per Indacaterolo 600 e Formoterolo vs PI

In tutti gli studi l'esito primario è surrogato: valuta parametri spirometrici. Tre studi hanno esplorato due distinte ipotesi: superiorità vs Placebo e non-inferiorità o superiorità sulle differenze dei trattamenti attivi vs Placebo.

Esito principale. In tutti gli studi l'indacaterolo migliora il FEV₁ in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (+170÷180 ml); tali valori sono di rilevanza clinica. Il confronto fra indacaterolo e controllo attivo, pur statisticamente significativo, mostra differenze di significato clinico dubbio (FEV₁: +40÷100 ml).

Esiti secondari. 2 studi^{17,18} hanno valutato frequenza e tempo alla prima riacutizzazione (esito clinico rilevante). In entrambi si osserva un aumento del tempo alla 1° riacutizzazione senza ridurne frequenza o gravità.

INSIST:²⁰ è l'unico studio che ha effettuato un confronto diretto fra i 2 trattamenti attivi; ha arruolato pazienti con una quota di reversibilità bronchiale (fino al 30%) simile a quella dei pazienti asmatici.

Farmaci di prima scelta

Anticolinergici a lunga durata (TIOTROPIO)

Due ampi studi, Uplift²¹ e Poet¹⁶, hanno valutato l'effetto di un trattamento prolungato con Tiotropio rispetto a placebo (Uplift) o salmeterolo (Poet) in pazienti con BPCO da moderata a grave per un periodo di esposizione ≥ 12 mesi. Tali evidenze supportano le raccomandazioni delle LG all'impiego del tiotropio in prima scelta nel trattamento della BPCO. Di seguito sono descritti nel dettaglio i due studi e i loro risultati.

	UPLIFT ²¹	POET ¹⁶	Quali pazienti Entrambi gli studi hanno arruolato forti fumatori, con BPCO moderata (circa metà dei casi). I pazienti erano arruolabili nel POET se avevano avuto almeno una riacutizzazione con necessità di un trattamento con corticosteroidi sistemici e/o antibiotici nell'anno precedente. Almeno 2/3 dei pazienti in entrambi gli studi stava assumendo almeno uno dei farmaci oggetto di sperimentazione, poi sospeso all'arruolamento. Questo potrebbe avere influenzato la valutazione dell'efficacia del trattamento.
Popolazione	5.993 pazienti (età media: 65 anni)	7.384 pazienti (età media: 63 anni)	
	Maschi: 74%	Maschi: 75%	
	30% fumatori correnti (49 pacchetti/anno)	48% fumatori correnti (38 pacchetti/anno)	
	48% FEV ₁ medio (post broncodilatatore)	49% FEV ₁ medio (post broncodilatatore)	
	52,5% Stadio GOLD III-IV	51,0% Stadio GOLD III-IV	
Intervento	tiotropio 18 mcg/die	tiotropio 18 mcg/die	
Controllo	placebo	salmeterolo 50 mcg x2 /die	
Outcome primario	declino annuale del FEV ₁ (pre e post SABA)	tempo alla prima riacutizzazione	
Tempo (durata)	4 anni	1 anno	

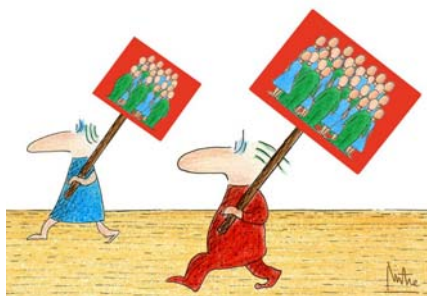


Tabella 4. Altri esiti (rilevanti) valutati. In rosso i risultati statisticamente significativi.

	UPLIFT	POET
Esiti secondari	tiotropio vs placebo	tiotropio vs salmeterolo
Riacutizzazioni moderato-gravi/anno	- 0,12	- 0,08
Mortalità totale (% pz)	- 0,9	- 0,4
EA gravi totali (% pz)	+ 1,4	- 1,8
EA cardiaci gravi/anno (%)	- 0,65	+0,29
Polmoniti/anno (% pz)	- 0,18	- 0,34
Interruzioni precoci (% pz)	- 8,4	- 1,9

Gli EA CV gravi, risultano significativamente ridotti rispetto al placebo, ma invariati rispetto a salmeterolo.⁹

Esiti primari: grandi studi per piccoli risultati

Lo **studio Uplift** ha valutato l'efficacia del farmaco solo su esiti surrogati. L'esito primario non è raggiunto, in quanto il tiotropio non rallenta il decadimento della funzionalità polmonare vs al placebo in una popolazione con circa 1/3 dei pazienti fumatori. Lo **studio Poet** mostra che il tiotropio ritarda la comparsa della prima riacutizzazione di 42 giorni rispetto al salmeterolo. Tuttavia l'esito è valutato solo su un quarto dei pazienti arruolati sia per la breve durata dello studio sia per la bassa frequenza di riacutizzazioni. Il risultato quindi non può essere considerato conclusivo: è necessaria la conferma del dato con studi di durata maggiore. I risultati del Poet non sono ancora stati inseriti in alcuna metanalisi.

In entrambi gli studi il tiotropio riduce significativamente le riacutizzazioni moderato-gravi, ma non la mortalità totale né gli eventi avversi gravi. Sono ridotti significativamente gli abbandoni precoci del trattamento per qualsiasi causa.

In un'analisi post-hoc²² dello studio UPLIFT si è evidenziata una significativa riduzione di mortalità con tiotropio al termine dello studio (HR 0,84; IC95% 0,73-0,97). In realtà al tempo previsto nel protocollo per la valutazione (30 gg dal termine dello studio) la differenza sulla mortalità non raggiunge la significatività statistica (HR 0,89; IC95% 0,79-1,02).

IN SINTESI

- L'impiego prolungato di tiotropio in pazienti con BPCO moderata-grave induce una riduzione piccola, ma significativa delle riacutizzazioni, sia rispetto al placebo che al salmeterolo.
- Nessun beneficio è dimostrato sulla riduzione della mortalità.
- Il profilo di sicurezza non è conclusivo.

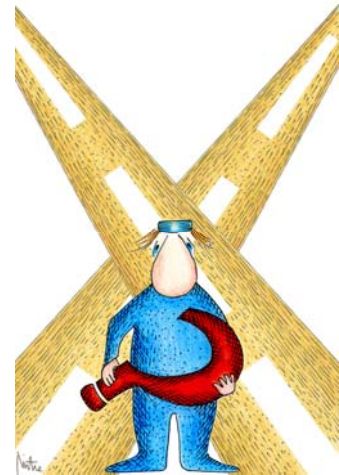
Associazioni di due o più farmaci

Quale strategia scegliere?

In caso di insufficiente risposta al trattamento con LABA o anticolinergici da soli, le strategie di intervento raccomandate dalle LG (vedi pag. 2), in relazione alla gravità funzionale e clinica, possono essere le seguenti:

- LABA + anticolinergico
- associazione preconstituita di LABA + ICS
- tiotropio + associazione preconstituita di LABA + ICS

Di seguito vengono presentate le principali evidenze a supporto delle diverse strategie.



● LABA + Anticolinergico

Pochi sono gli studi (6 RCT - 1266 pazienti) che hanno valutato l'efficacia dell'associazione tra un LABA (formoterolo) e un anticolinergico (tiotropio) rispetto al solo tiotropio. La metanalisi di questi studi¹ non ha evidenziato differenze significative sulla riduzione delle riacutizzazioni tra i 2 gruppi. Le più recenti LG non sono concordi nel raccomandare tale associazione come seconda scelta obbligatoria.

● Associazioni preconstituite di LABA + ICS

Per il trattamento inalatorio della BPCO sono disponibili 2 associazioni preconstituite di LABA + ICS: formoterolo+budesonide e salmeterolo+fluticasone, entrambe da somministrare 2 volte al dì. Entrambe, valutate in singoli studi sia vs placebo che verso i rispettivi LABA, hanno dimostrato, a 12-36 mesi, una riduzione significativa delle riacutizzazioni (a eccezione dello studio TRISTAN¹⁴ in cui l'effetto è dimostrato solo vs placebo), ma non della mortalità. La riduzione della mortalità vs placebo è stata invece dimostrata in numerose metanalisi (vedi pagina 3).

Una RS che ha incluso anche studi non pubblicati,^p ha confrontato in modo indiretto (vs placebo) salmeterolo+fluticasone e formoterolo+budesonide evidenziando una riduzione significativa della mortalità solo per salmeterolo+fluticasone. Il risultato è fortemente condizionato dallo studio TORCH¹⁵ (vedi pagina 7).

La tabella 5 riportata i principali studi che hanno valutato efficacia e tollerabilità di LABA + ICS sia vs placebo che vs trattamenti utilizzati in monoterapia nella BPCO. Gli studi pubblicati prima del 2004 sono già stati presentati nel Pacchetto Informativo 8/2004.⁹

Tabella 5. Sono elencati gli RCT che hanno valutato l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti (primari o secondari) con una durata superiore a 6 mesi su almeno 1000 pz. In grigio gli studi che non hanno dimostrato l'ipotesi.

Indicazione per BPCO	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS LABA	STUDI VS TIOTROPIO
FORMOTEROLO 9mcg + BUDESONIDE 320mcg 2 volte/die	Calverley 2003 ¹¹ Szafranski 2003 ¹²	Calverley 2003 ¹¹ Szafranski 2003 ¹²	
SALMETEROLO 50mcg + FLUTICASONE 500mcg 2 volte/die	TRISTAN ¹⁴ TORCH ¹⁵	TRISTAN ¹⁴ TORCH ¹⁵ Kardos 2007 ²⁵	INSPIRE ⁸

INSPIRE⁸ (1323 pazienti con BPCO grave, studiati per 2 anni) è il solo studio di confronto tra una associazione di LABA + ICS (salmeterolo + fluticasone) vs tiotropio. L'esito primario composito (riduzione delle riacutizzazioni che richiedono steroidi orali e/o antibiotici o ricoveri) non mostra differenze tra i 2 gruppi. Si osserva invece una riduzione della mortalità totale per l'associazione; l'elevata percentuale di abbandoni (>30%) in entrambi i bracci rendono non conclusivi questi risultati.

● Tiotropio + associazioni preconstituite di LABA + ICS (TRIPLICE)

Dai pochi studi disponibili (1021 pazienti, 3 RCT di durata limitata), che hanno confrontato una strategia di associazione tiotropio+LABA+ICS vs tiotropio in monoterapia, è stata prodotta una metanalisi¹⁰ che non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra le due strategie su esiti clinicamente rilevanti (mortalità totale, riacutizzazioni e ospedalizzazioni totali o per cause respiratorie).

Le LG, infatti, esprimono raccomandazioni non concordanti sul momento in cui iniziare tale regime terapeutico: per alcune^{2,4} è una prima scelta, per altre^{3,6} una seconda o una terza^{4,5} in relazione allo stadio di gravità della malattia e all'intensità delle riacutizzazioni.

Sono necessari ulteriori studi per definire meglio il ruolo in terapia di tale recente strategia terapeutica.

Benefici delle associazioni LABA + ICS

Studio Torch

Nel 2007 è stato pubblicato lo studio TORCH¹⁵ (**T**owards a **R**evolution in **C**OPD **H**ealth), l'RCT più numeroso e di maggior durata mai condotto nella BPCO, che si proponeva di rispondere all'importante quesito clinico: l'associazione LABA + ICS è in grado di modificare la storia naturale della malattia riducendone la mortalità?

Popolazione	6112 pazienti (età media: 65 anni)
	Maschi: 76%
	43% fumatori correnti
	44% FEV ₁ medio (BPCO moderato-grave)
	In media 1 riacutizzazione nell'anno precedente
Intervento	Salmeterolo 50 mcg + fluticasone 500 mcg in un unico device, una inalazione x 2/die
Controllo	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Fluticasone 500 mcg x 2/die • Salmeterolo 50 mcg x 2/die
Outcome (esiti)	<u>Primario</u> : mortalità per qualsiasi causa
	<ul style="list-style-type: none"> • Riacutizzazioni moderate-gravi • SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) • Frequenza di eventi avversi
Tempo (durata)	3 anni

All'arruolamento oltre la metà dei pazienti stava già assumendo LABA (9%), ICS (20%) o l'associazione dei due (28%); una valutazione post hoc²⁶ riporta che circa il 60% dei pazienti stava assumendo anticolinergici.

Esiti di efficacia o di sicurezza?

Dipende dall'ipotesi e dal controllo

Alcuni esiti clinicamente rilevanti sono utilizzati per valutare sia l'efficacia sia la sicurezza di un trattamento in rapporto al risultato atteso rispetto al controllo. Un aumento della mortalità rispetto al placebo evidenzia la tossicità del trattamento (come nel caso dei LABA in monoterapia nell'asma lieve), mentre un'aumentata mortalità in un confronto tra farmaci può rappresentare sia una minore efficacia che un'aumentata tossicità.



Consulta il pacchetto n.7/2011

Tabella 7. Principali risultati valutati nei gruppi di trattamento. Si riportano risultati dell'associazione rispetto al placebo e alle monoterapie. In rosso i risultati statisticamente significativi. HR: hazard ratio ; RR: rischio relativo

Risultati principali			
	associazione vs placebo	associazione vs salmeterolo	associazione vs fluticasone
mortalità per qualsiasi causa HR (IC95%)	0,825 (0,681-1,002) esito primario	0,932 (0,765-1,134)	0,774 (0,641-0,934)
riacutizzazioni RR (IC95%)	0,75 (0,69-0,81)	0,88 (0,81-0,95)	0,91 (0,84-0,99)
abbandoni per tutte le cause HR (IC95%)	0,69 (0,62-0,78)	0,89 (0,79-0,999)	0,86 (0,76-0,96)
	associazione	salmeterolo	fluticasone
abbandoni per eventi avversi (diff. % vs placebo)	-6	-4	-1
polmoniti (diff. % vs placebo)	+7,3	+1,0	+6,0

L'associazione non ha dimostrato di ridurre la mortalità totale rispetto al placebo, ma il risultato è al limite della significatività statistica. La mortalità si riduce invece significativamente rispetto al fluticasone da solo.

L'associazione riduce la frequenza di riacutizzazioni rispetto a tutti i confronti (NNT* vs placebo = 4).

L'arruolamento di pazienti già in terapia e la sospensione di LABA e ICS all'inizio dello studio potrebbe avere influenzato la valutazione dell'efficacia del trattamento e l'elevata frequenza di abbandoni nel gruppo placebo.

Aumentano significativamente le polmoniti rispetto a placebo sia per l'associazione (NNH* = 13,7) che per il fluticasone (NNH = 16,7).

*NNH (NNT): n. pazienti da trattare per osservare un evento in più (in meno)

Altri confronti

Gli autori hanno anche valutato i confronti fra i singoli farmaci rispetto a placebo. Da questi emerge che:

- nessuna delle monoterapie riduce la mortalità rispetto al placebo;
- sia salmeterolo che fluticasone riducono le riacutizzazioni rispetto al placebo, mentre il fluticasone non riduce le ospedalizzazioni e aumenta la frequenza di polmoniti.

IN SINTESI. Le ricadute dello studio sulla pratica clinica

- Nonostante lo studio Torch non abbia raggiunto la significatività statistica sull'esito principale, per dimensioni, durata e numero di confronti effettuati, ha influito pesantemente sui risultati delle metanalisi che valutano mortalità e riacutizzazioni (vedi pag.3).
- L'aumento osservato della mortalità e della frequenza di polmoniti nei pazienti trattati con steroidi in monoterapia (ICS), ha portato le LG a sconsigliarne l'uso se non associati a LABA per un bilancio rischio-beneficio sfavorevole (vedi pag.2).

Conclusioni

- La BPCO viene suddivisa da tutte le LG in stadi di gravità progressiva (da lieve a molto grave) sulla base del danno funzionale (riduzione del FEV1) e della frequenza e gravità delle riacutizzazioni.
 - Tutte le LG raccomandano una strategia terapeutica "a gradini", correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o di loro associazioni.
 - Ruolo preminente nelle decisioni terapeutiche è sostenuto dalla **frequenza e dalla gravità delle riacutizzazioni**, diversamente considerate dalle LG, con scelte farmacologiche non sempre concordanti.
 - Tutte le LG considerano i **SABA** (salbutamolo, fenoterolo e terbutalina) come il primo **trattamento farmacologico nella BPCO lieve**, da impiegare esclusivamente **al bisogno**. Un loro impiego al bisogno è comunque previsto in tutti i livelli della malattia, a supporto dei trattamenti di base.
 - **Negli stadi da moderato a grave** tutte le LG concordano nel raccomandare come prima scelta l'uso di **broncodilatatori a lunga durata** di azione (LABA o tiotropio) in monoterapia.
 - L'ultimo LABA commercializzato (indacaterolo), che consente la monosomministrazione giornaliera, non ha per ora dimostrato sostanziali vantaggi rispetto agli altri LABA o al Tiotropio.
 - L'impiego degli **steroidi inalatori (ICS) da soli** non è mai raccomandato dalle LG.
 - Dalle evidenze disponibili su esiti rilevanti delle varie **strategie di associazione** si può affermare che:
 - le associazioni tra broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA + tiotropio) non sembrano ridurre il numero di riacutizzazioni della BPCO rispetto ai farmaci in monoterapia;
 - le associazioni precostituite LABA + ICS sembrano **ridurre la mortalità totale**, rispetto al placebo, nei pazienti con BPCO più grave e per trattamenti di lunga durata; non è invece chiara l'efficacia rispetto ai singoli principi attivi in monoterapia e rispetto al tiotropio da solo;
 - L'associazione più complessa di tiotropio+LABA+ICS (TRIPLICE) non ha mostrato per ora sicuri vantaggi rispetto al solo tiotropio.
- Questi dati rendono conto dell'ampia variabilità nelle strategie terapeutiche suggerite dalle diverse LG, soprattutto nei pazienti più gravi.

Dati di prescrizione

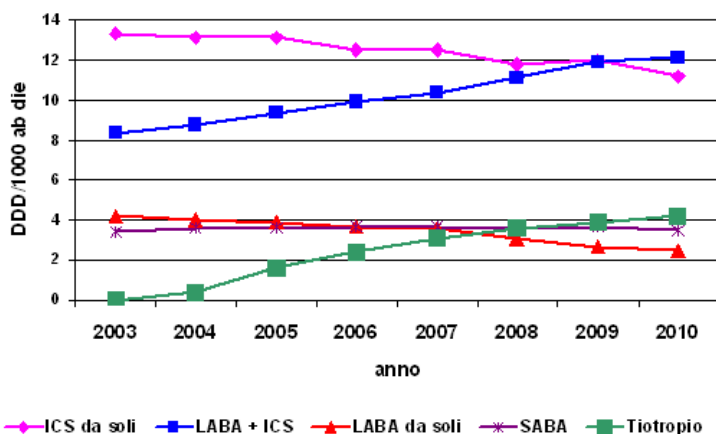


Figura 1. Andamento temporale in Italia del consumo di farmaci inalatori per ASMA e BPCO (dati OSMED 2010).

Il consumo di LABA e ICS in monoterapia è in costante riduzione, a favore delle associazioni precostituite di LABA + ICS. Anche gli anticolinergici a breve durata d'azione sono stati quasi sostituiti dal tiotropio, unico farmaco in monoterapia in costante crescita. Va ricordato che l'aumento delle associazioni risulta sottostimato in quanto, per convenzione, le DDD (dosi giornaliere) si riferiscono a solo uno dei componenti.



Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 5/2011

Periodico di informazione medica a cura del **CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia -Fo

Questa copia è stata chiusa in redazione il 09/11/2011. Tiratura 6900 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo

www.ceveas.it Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006.

ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione va citata come:

Capelli O, Rovatti E*, Riccomi S, Lavezzini E, Giroladini R, Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM.

Terapie inalatorie nella BPCO. Analisi delle prove di efficacia disponibili. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;5: 1-8

* Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

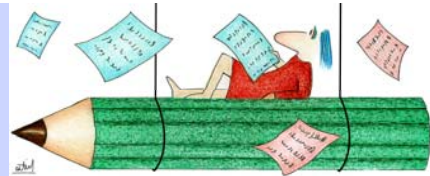
Revisioni sistematiche

Dal 2006 ad oggi sono state pubblicate 19 revisioni sistematiche che hanno confrontato l'efficacia dei trattamenti inalatori nella BPCO (LABA, anticolinergici, ICS e associazioni di LABA + ICS) su esiti rilevanti fra loro e rispetto a placebo.

Tabella 5. Revisioni sistematiche su pazienti affetti da BPCO moderata - grave, esiti valutati e confronti effettuati.

Revisione	Esiti valutati				Confronti
	Riacutizzazioni	Ricoveri	Morte respiratoria	Mortalità totale	
a Salpeter S et al <i>Clin Rev All Immun</i> 2006 31:219-30	X		X	X	LABA e anticolinergici vs placebo LABA vs anticolinergici
b Barr RG et al <i>Thorax</i> 2006;10:854-62	X	X		X	tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA
c Wilt TJ et al <i>Ann Intern Med</i> 2007 147:639-53	X			X	LABA, ICS, LABA + ICS e tiotropio vs placebo LABA + ICS vs LABA tiotropio vs LABA
d Rodrigo GJ et al <i>Pulm Pharm Ther</i> 2007 20:495-502	X	X		X	tiotropio vs placebo
e Nannini LJ et al <i>Cochrane Rev</i> 2007	X			X	LABA + ICS vs placebo
f Nannini LJ et al <i>Cochrane Rev</i> 2007	X			X	LABA + ICS vs LABA
g Drummond MB et al <i>JAMA</i> 2008 300(20):2407-16				X	ICS vs non ICS
h Rodrigo GJ et al <i>Chest</i> 2008;133:1079-87	X		X	X	LABA e tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA
i Rodrigo GJ et al <i>Chest</i> 2009;136:1029-38	X	X	X	X	LABA + ICS vs LABA
l Puhan MA et al <i>BMC Medicine</i> 2009;7:2	X				LABA, ICS, LABA + ICS e tiotropio vs placebo LABA + ICS vs LABA tiotropio vs LABA tiotropio vs LABA+ICS
m Baker WL et al <i>Pharmacotherapy</i> 2009 29(8):891-905	X			X	LABA, ICS, LABA + ICS e tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA tiotropio vs LABA+ICS LABA + ICS vs LABA
n Yang IA et al <i>Cochrane Rev</i> 2007	X			X	ICS vs placebo
o Agarwal R et al <i>Chest</i> 2010;137:318-25	X				ICS vs placebo
p Kliber A et al <i>Respiratory Res</i> 2010 11:56				X	LABA, LABA + ICS e tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA+ICS SFC vs SALM
q Van den Bruel A et al <i>BMC Pulmonary Med</i> 2010;10:50	X	X			tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA
r Welsh EJ et al <i>Rev Cochrane</i> 2010	X			X	tiotropio vs LABA+ICS
s Yohannes AM et al <i>Respir Care</i> 2011 56:477-87	X	X			tiotropio vs placebo tiotropio vs LABA
t Wang J et al <i>Respirology</i> 2011 16:350-8	X				tiotropio vs tiotropio + formoterolo
u Karner C, Cates CJ <i>Cochrane Rev</i> 2011	X	X		X	LABA + ICS + tiotropio vs tiotropio o vs LABA + ICS

Bibliografia



1. Capelli O et al. Farmaci inalatori nella BPCO. Analisi delle prove di efficacia disponibili. *Pacchetti Informativi sui farmaci* 2004;8:1-12
2. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. Disponibile on line: http://www.lung.ca/cts-sct/guidelines-lignes_e.php (ultimo accesso 21/9/2011)
3. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. Update NICE Clinical Guideline 12 - 2010. Disponibile on line: www.nice.org.uk/CG101 (ultimo accesso 21/9/2011)
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2010. Disponibile on line: www.goldcopd.org (ultimo accesso 21/09/2011)
5. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. Disponibile on line: www.agenas.it/agenas_pdf/BPCO.pdf (ultimo accesso 21/9/2011)
6. American College of Physicians. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Disponibile on line: www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/ (ultimo accesso 21/9/2011)
7. Hurst JR et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38
8. 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
9. Maestri E et al. Asma e BPCO. Sicurezza delle terapie inalatorie. *Pacchetti Informativi sui farmaci* 2011;7:1-4
10. Rossi A et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69
11. Calverley PM et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9
12. Szafranski A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81
13. Brusasco V et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404
14. Calverley PM et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56
15. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89
16. Vogelmeier C et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103
17. Donohue J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62
18. Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65:473-9
19. Kormann O et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9
20. Korn S et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12 week study. *Respir Med* 2011;105:719-26
21. Tashkin DP et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54
22. Celli B et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(10):948-55
23. CHMP Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. Disponibile on-line: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf (ultimo accesso 07/10/2011)
24. CHMP Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Disponibile on-line: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf (ultimo accesso 07/10/2011)
25. Kardos P et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9
26. Calverley PM et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. *Thorax* 2010;65:719-25