

Tiotropio nella terapia regolare della BPCO stabile: analisi della letteratura 2004-2016

Tiotropium in stable COPD regular therapy: a 2004-2016 report



Erika Zanardi¹ (foto)
Andrea Rossi²

Riassunto

I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono riconosciuti come terapia di prima linea della BPCO stabile. A causa dei loro effetti sulla funzione polmonare, sui sintomi e sulle esacerbazioni, i LAMA sono generalmente preferiti ai LABA nella monoterapia di mantenimento dei pazienti naïve. Tra i LAMA, il tiotropio presenta la più grande e profonda letteratura scientifica che ne dimostra efficacia e sicurezza, con entrambi i devices, *Handihaler*[®] e *Respimat*[®], in pazienti con BPCO stabile in qualsiasi stadio.

Questo articolo analizza la letteratura sul tiotropio nella BPCO e le prospettive della combinazione tiotropio-olodaterolo nella terapia farmacologica globale della BPCO.

¹ Dipartimento Riabilitativo ULSS 20, Verona; ² UOC Pneumologia, AOUI Verona, Università di Verona

Summary

Long-acting bronchodilators are recognized as first line therapy of stable COPD. Due to their effects on lung function, symptoms and exacerbation, LAMA are generally preferred to LABA for monotherapy in patients naïve to maintenance treatment. Among LAMA, tiotropium has the largest and deepest scientific literature demonstrating its efficacy and safety, with both Handihaler[®] and Respimat[®] inhalers in patients with stable COPD at any stage. In this article we review the literature on tiotropium in COPD and put on perspective the tiotropium-olodaterol combination for a global pharmacotherapy of COPD.

Parole chiave

BPCO • Terapia della BPCO • LAMA • Tiotropio • Broncodilatatori

Key words

COPD • COPD therapy • LAMA • Tiotropium • Bronchodilators

“Tutte le famiglie felici sono simili tra loro; ogni famiglia infelice lo è a modo suo”. Così inizia quello che William Faulkner definì “il più bel romanzo mai scritto” e Dostoevskij “un’opera d’arte assolutamente perfetta”: *Anna Karenina* di L.N. Tolstoj¹. Cosa c’entra? Ebbene, in tempi di medicina personalizzata², non è difficile trovare la parafrasi: “Tutte le persone sane sono simili tra loro; ogni persona ammalata lo è a modo suo”.

La medicina personalizzata è una parte essenziale del pensiero medico.

In un diffuso ed importante testo di Medicina³, sono definiti come compiti della Medicina: “to prevent diseases” - “to treat patients”; non “to treat diseases”. Quindi, la medicina personalizzata è una parte essenziale del pensiero medico, da sempre, ed è quello che si insegna agli studenti. Ebbene, dopo anni di “scelta limitata”, la possibilità di una maggior personalizzazione

della terapia è entrata, a pieno titolo, anche nel panorama della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Introduzione

Il *tiotropium bromuro*, per inalazione tramite il dispositivo noto come *Handihaler*[®], è stato ammesso dall’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) nel mercato italiano nel giugno 2004, incoraggiando una profonda revisione della pratica clinica per la terapia farmacologica della BPCO in fase di stabilità. Infatti il tiotropio è stato introdotto con indicazione solo per la BPCO e non per altre patologie ostruttive, a differenza di altre classi di farmaci inalatori quali: i SABA (*Short-Acting Beta-Adrenergic Agonist*), i LABA (*Long-Acting Beta-adrenergic Agonist*) e i CSI (corticosteroidi inalatori), per i quali la prima indicazione era l’asma bronchiale. La comparsa del tiotropio ha stabilito uno spartiacque, per cui è logico considerare un “prima-” e un “dopo-” tiotropio.

Ricevuto il 24-7-2016.

Accettato il 27-7-2016.



Andrea Rossi
UOC Pneumologia, AOUI Verona,
Università di Verona
piazzale Stefani, 1
37126 Verona
andrea.rossi_03@univr.it

In un periodo in cui gli stessi farmaci potevano essere prescritti indifferentemente sia per l'asma sia per la BPCO, non si poneva alcuna necessità di diagnostica differenziale, se non per chi ne avesse avuto un puro interesse scientifico/culturale. Tuttavia, qualche problema c'era nell'accumulare sotto un'unica etichetta di "patologia ostruttiva" condizioni clinico/fisiopatologiche tra loro molto differenti come l'asma bronchiale e la BPCO ⁴. Scrive P.J. Barnes nel 2009: *"All'inizio degli anni '80, la formulazione inalatoria dei corticosteroidi si è dimostrata così efficace nella terapia dell'asma da essere prontamente adottata per il trattamento della BPCO nonostante l'evidenza di un loro effetto benefico in questa indicazione si basasse su un supporto scientifico piuttosto modesto"* ⁵.

La comparsa del tiotropio ha stabilito uno spartiacque, per cui è logico considerare un "prima-" e un "dopo-" tiotropio.

Il passaggio dai CSI alla combinazione CSI/LABA è stato breve. Anzi, la disponibilità delle FDC (*fixed dose combination*) CSI/LABA si trasformò da una valida opportunità terapeutica ⁶⁻⁹ ad un diffuso appiattimento prescrittivo, esteso fino all'80% dei pazienti con BPCO indipendentemente da ogni considerazione sui livelli di gravità ¹⁰.

Tutti i documenti nazionali ed internazionali raccomandano, per la terapia della BPCO in fase di stabilità, i broncodilatatori a lunga durata d'azione.

In questo contesto è da tener presente che tutti i documenti nazionali ^{9,11} ed internazionali ^{7,8} raccomandano, per la terapia della BPCO in fase di stabilità, i broncodilatatori a lunga durata d'azione, tra i quali il tiotropio, un LAMA (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*) si distingue all'attenzione dei clinici per la ricchezza della letteratura scientifica dedicata.

Lo scopo di questo articolo non è di rivedere in generale la terapia farmacologica della BPCO, ma di riesaminare la principale letteratura sul tiotropio dopo più di 10 anni dalla sua introduzione in Italia.

Il sistema UPLIFT ed il declino del FEV₁

Nel 2008 vennero pubblicati i risultati del mega-trial UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium*) ¹², di cui si è discusso in precedenti pubblicazioni ^{13,14}. In breve, UPLIFT ¹² si poneva il quesito se il trattamento regolare con tiotropio, in pazienti con BPCO e ostruzione moderata-grave, fosse in grado di rallentare l'accelerato declino del FEV₁. Il disegno dello studio non prevede un confronto a due,

farmaco vs placebo, ma piuttosto una comparazione tra due strategie terapeutiche: da una parte (popolazione di controllo) la terapia standard decisa dal curante secondo il proprio giudizio clinico (con l'esclusione degli anticolinergici), dall'altra, la terapia standard con l'aggiunta di tiotropio *Handihaler*®.

La prima generale conclusione, dai dati raccolti su oltre 6000 pazienti, fu apparentemente negativa. Secondo gli stessi autori nei 4 anni di osservazione, il *trough*-FEV₁, cioè quello misurato al mattino prima dell'assunzione del farmaco, è migliorato stabilmente di 100-110 ml, ma la pendenza, cioè la rapidità del declino, è parallela a quella del braccio in trattamento di controllo. Tuttavia ad una diversa, e più alta, intercetta sull'asse verticale (Y), il valore di FEV₁, ne corrisponde un'altra diversa sull'asse orizzontale (X), cioè sul tempo. Mediamente, la popolazione in cui è stato aggiunto il tiotropio alla terapia standard, ritorna al valore iniziale tre anni dopo la popolazione di controllo. Simili risultati si possono osservare anche per la capacità vitale forzata (CVF) e per la qualità della vita, misurata con il SQRQ (*Saint George Respiratory Questionnaire*). In altre parole, anche se la rapidità del declino funzionale respiratorio non è mutata, il diverso, più alto, punto di partenza della funzione ventilatoria (FEV₁ e CVF) rallenta di fatto la progressione della malattia. La "flat-tax" sul FEV₁ è sempre, nella media, di 30 ml/anno, ma il patrimonio su cui si applica, cioè il FEV₁ iniziale, è aumentato e l'impatto sul tempo ne risulta ritardato. In altre parole più alto è il punto di partenza, in seguito al trattamento regolare con il farmaco, più lenta sarà la progressione della malattia, anche a parità di declino. Nel precedente commento ¹³ facemmo riferimento al "horse racing effect": il cavallo che rimane in testa alla corsa dopo lo scatto iniziale vince perché rimane in testa alla stessa velocità, senza la necessità di una continua progressione.

Nei successivi studi, su sotto-popolazioni, dai dati complessivi raccolti in UPLIFT, questo risultato, di una miglior funzione ventilatoria di base, è stato confermato, anche con l'aggiunta di qualche leggero, ma significativo, miglioramento nella pendenza del declino del FEV₁ nella popolazione trattata con il tiotropio rispetto al controllo.

Di particolare importanza il risultato ottenuto sui pazienti con ostruzione di grado medio, cioè FEV₁ > 50% del valore teorico di riferimento ¹⁵. In questo studio il declino annuo del FEV₁ è di 43 ml/anno nel gruppo tiotropio verso 49 ml/anno del gruppo controllo, con una differenza media quindi di 6 ml/anno nella pendenza della relazione. Pur sembrando un risultato modesto, è utile ricordare l'analisi di Modina e Tantucci ¹⁶, i quali hanno ricalcolato che, diversamente dalla classica prospettiva di Fletcher et al. ¹⁷, il declino medio del FEV₁ è maggiore nello stadio intermedio della malattia, cioè con un FEV₁ ancora > 50% del valore teorico, rispetto alle fasi più avanzate, in cui il FEV₁ è < 50% o addirittura al 30% del valore teorico di riferimento ¹⁸. Una ulteriore analisi, sempre nella popolazione di UPLIFT,

sul sottogruppo di pazienti con $FEV_1 \geq 60\%$ del valore teorico¹⁹ ha confermato quei dati, mostrando una significativa differenza di 4 ml/anno e 8 ml/anno pre- e post-broncodilatatore, rispettivamente, in favore del gruppo trattato con tiotropio rispetto al gruppo con terapia standard.

La terapia con tiotropio è efficace anche nelle fasi meno avanzate della malattia ($FEV_1 > 50\%$), nelle quali il declino della funzione polmonare è più rapido rispetto a quelle più avanzate.

Questi risultati^{15 19} indicano che l'intervento terapeutico è efficace anche nelle fasi meno avanzate della malattia, nelle quali il declino della funzione polmonare è più rapido rispetto a quelle più avanzate¹⁶. Un costante miglioramento di FEV_1 e CVF è stato osservato nel gruppo tiotropio rispetto al trattamento standard nelle sottopolazioni di pazienti *naïve*, cioè che non avevano ricevuto precedenti terapie farmacologiche per la loro BPCO: la differenza nel declino del FEV_1 è di 11 ml/anno a favore del gruppo che riceveva il tiotropio rispetto alla terapia standard²⁰.

Dai dati di UPLIFT emerge anche la sola analisi disponibile sul declino della Capacità Inspiratoria (CI) in pazienti con BPCO. Analogamente ai risultati generali sul FEV_1 , tiotropio migliora stabilmente la CI di 94-125 ml, ma la rapidità del declino rimane parallela nei due gruppi, con una media di -34-50 ml/anno. Nuovamente una "flat-tax" su un patrimonio aumentato²¹.

Il trattamento regolare con tiotropio in pazienti con BPCO in fase di stabilità migliora in modo persistente la funzione polmonare rallentando la progressione della malattia nel tempo.

In sintesi, la grande mole di dati dallo studio UPLIFT dimostra che: il trattamento regolare con tiotropio in pazienti con BPCO in fase di stabilità migliora in modo persistente la funzione polmonare rallentando la progressione della malattia nel tempo, in particolare nei soggetti che sono *naïve* al trattamento farmacologico e nei pazienti con ostruzione di grado moderato.

Tiotropio e meccanica polmonare

Una quantità non trascurabile di dati e di letteratura scientifica ha dimostrato che il problema fisiopatologico fondamentale nella BPCO è l'iperinsufflazione polmonare.

Questo tema è stato recentemente rivisto in dettaglio, ed a quella pubblicazione si rimanda per approfondimenti²². In breve, si ricorda che la fisiopatologia della BPCO è contraddistinta da tre meccanismi: a) l'ostruzione al flusso areo, b) l'iperinsufflazione polmo-

nare (statica e dinamica), c) la maldistribuzione del rapporto ventilazione-perfusione.

Il problema fisiopatologico fondamentale nella BPCO è l'iperinsufflazione polmonare.

Il secondo di questi meccanismi è il determinante principale della dispnea da sforzo e quindi un bersaglio essenziale per la terapia.

Tiotropio migliora non solo i tradizionali parametri spirometrici, ma riduce anche l'iperinsufflazione polmonare.

Un elegante studio a medio termine di O'Donnell et al.²³ ha dimostrato che il trattamento con tiotropio migliora non solo i tradizionali parametri funzionali spirometrici, ma riduce anche l'iperinsufflazione polmonare: nel gruppo trattato si riducono il volume residuo, la capacità funzionale residua e la capacità polmonare totale. È un effetto comune ai broncodilatatori a lunga durata d'azione²⁴, ma in quel lavoro si dimostra che il miglioramento dei volumi polmonari è associato ad una maggiore tolleranza all'esercizio fisico²³. Un ulteriore studio di Casaburi et al.²⁵, rimasto purtroppo isolato e forse per questo ancor più significativo, ha confrontato due gruppi di pazienti, con BPCO moderata-grave, sottoposti ad un periodo di riabilitazione generale e respiratoria per 8 settimane: un gruppo trattato contemporaneamente con tiotropio, mentre l'altro gruppo con placebo.

Il trattamento riabilitativo ha migliorato la tolleranza all'esercizio fisico, ma il risultato è stato più consistente e più duraturo nel gruppo trattato con tiotropio.

In entrambi i gruppi, il trattamento riabilitativo ha migliorato la tolleranza all'esercizio fisico, ma il risultato è stato più consistente e più duraturo nel gruppo trattato con tiotropio, con una differenza finale di +42% nella tolleranza all'esercizio in favore di questo gruppo. Quindi:

1. la broncodilatazione determina una significativa desufflazione polmonare;
2. il miglioramento nei volumi polmonari consente una maggior tolleranza all'esercizio fisico.

La terapia regolare con tiotropio, in conseguenza degli effetti positivi sulla meccanica polmonare, permette ai pazienti con BPCO un aumento della loro attività fisica regolare con le ben note conseguenze che questo comporta nel miglioramento generale dello stato di salute.

Tiotropio e riacutizzazioni

Lo studio UPLIFT ha inoltre dimostrato che il trattamento regolare con tiotropio, è associato ad una significativa riduzione del rischio di riacutizzazioni ed

ospedalizzazioni nei pazienti con BPCO: la mediana del tempo alla prima riacutizzazione fu misurata in 16,7 mesi nella popolazione in tiotropio verso i 12,5 mesi nella popolazione in terapia standard, con una riduzione media del 14% nel numero di tutte le riacutizzazioni¹². Una riduzione media del 17% fu osservata nel sotto-gruppo di pazienti con $FEV_1 > 60\%$ del valore teorico¹⁹.

INSPIRE

Nello stesso anno in cui venivano pubblicati i risultati generali dello studio UPLIFT¹², appariva, nella letteratura scientifica internazionale, lo studio INSPIRE²⁶. Wedzicha et al. hanno confrontato l'effetto di salmeterolo/fluticasone (SFC, combinazione fissa 50/500 mcg 2 volte al giorno) con quello del tiotropio (*Handihaler*® 18 mcg 1 volta al giorno) nel prevenire le riacutizzazioni in soggetti affetti da BPCO con ostruzione grave ($FEV_1 < 50\%$ del valore teorico). Sono stati randomizzati, 1.323 pazienti, con un FEV_1 medio post-broncodilatatore pari al 39% del valore teorico, in 2 bracci, per 2 anni. Al termine dello studio non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due bracci in termini di frequenza delle riacutizzazioni. Tuttavia, nel gruppo in trattamento con tiotropio è stato osservato un maggiore, e significativo, numero di pazienti che non ha concluso lo studio ritirandosi anticipatamente (*drop-out*) ed è stata osservata una maggiore mortalità, anche se con numeri molto bassi (3% SFC vs 6% tiotropio). D'altra parte la percentuale di polmoniti è stata doppia (8%) nel gruppo SFC, rispetto al gruppo tiotropio (4%).

È da notare il maggior rischio di polmoniti riportate nei pazienti con BPCO che assumono steroidi inalatori, particolarmente fluticasone, rispetto ai pazienti trattati con soli broncodilatatori a lunga durata d'azione.

In questo contesto è da notare il maggior rischio di polmoniti (anche radiologicamente confermate) costantemente riportate nei pazienti con BPCO che assumono steroidi inalatori, particolarmente fluticasone, rispetto ai pazienti trattati con soli broncodilatatori a lunga durata d'azione²⁷⁻²⁹. Va ben oltre, tuttavia, lo scopo di questo articolo la discussione sull'uso/abuso di CSI nella BPCO.

Nello studio INSPIRE²⁶, una sottoanalisi ha separato i pazienti in cui le riacutizzazioni hanno richiesto una terapia antibiotica dai pazienti in cui è stata instaurata terapia cortisonica sistemica. Il risultato, anche se deve essere interpretato con le dovute cautele di una post-hoc analisi, indica che l'effetto del tiotropio è sovrapponibile nei due gruppi (0,85 riacutizzazioni/anno nei pazienti trattati con steroidi vs 0,82, nelle riacutizzazioni trattate con antibiotici); invece, nel gruppo SFC la media di riacutizzazioni/anno è più bassa (0,69) nel gruppo in cui la riacutizzazione

è stata trattata con steroidi sistemici, ma è più alta (0,97) nel gruppo in cui sono stati prescritti antibiotici. Questo risultato indica che potrebbe essere utile caratterizzare il tipo di riacutizzazione cui va incontro un particolare paziente, per meglio predisporre il controllo terapeutico preventivo. Ulteriori dati in questo senso non sono disponibili e l'ipotesi potrebbe essere oggetto di ulteriori ricerche.

In sintesi, lo studio INSPIRE invia, pur con qualche limite riconosciuto dagli stessi autori, un chiaro messaggio sull'evidente efficacia del tiotropio nel prevenire le riacutizzazioni della BPCO, effetto fino a prima considerato appannaggio esclusivo di CSI soprattutto in combinazione con un LABA³⁰⁻³².

OPTIMA

È però da sottolineare che questo messaggio era, almeno in parte, già contenuto nei risultati di un precedente studio multicentrico canadese OPTIMA³³, in cui venivano confrontati tre bracci: tiotropio (*Handihaler*® 18 mcg) in monoterapia, tiotropio+salmeterolo (50 mcg bid), tiotropio+salmeterolo/fluticasone (SFC 50/500 mcg bid). Dopo un anno di osservazione su un numero non eccessivo (449) di pazienti con BPCO da moderata a grave, non fu osservata alcuna differenza nella frequenza di tutte le riacutizzazioni (*end-point* primario dello studio), ma, nel gruppo trattato con la triplice terapia, furono minori le ospedalizzazioni (riacutizzazioni gravi?) e migliorarono sia la funzione ventilatoria sia la qualità di vita, rispetto agli altri due gruppi, senza differenze negli eventi avversi. Gli autori concludono che la prescrizione dell'associazione tiotropio+SFC dovrebbe risultare da una analisi, caso per caso, dell'equilibrio tra gli effetti positivi indicati e i possibili effetti negativi sia derivanti dall'uso regolare di CSI sia dalla necessità di utilizzare inalatori diversi, con tecniche differenti.

Tiotropio vs LABA

Interessante è il confronto tra tiotropio e LABA. I documenti e le linee guida indicano i broncodilatatori a lunga durata d'azione come *first-line-therapy* nella BPCO ad ogni stadio, ma non esprimono preferenze o priorità sulla classe da scegliere (LAMA o LABA). Il problema è stato affrontato esplicitamente nello studio POET³⁴ in cui l'effetto di tiotropio e di salmeterolo è stato valutato sulla riduzione del rischio di riacutizzazione in 7376 pazienti con BPCO moderata-grave ($FEV_1 < 70\%$ post broncodilatatore) e con almeno 1 riacutizzazione nell'anno precedente (trattata con steroide sistemico o antibiotico o con necessità di ricovero in ambiente ospedaliero). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento: uno con salmeterolo 50 mcg 2 volte al giorno e uno con tiotropio *Handihaler*® 18 mcg *once-a-day*.

Dopo 1 anno di osservazione, gli autori concludevano che il tiotropio si è dimostrato più efficace del salmeterolo nel prevenire le riacutizzazioni in pazienti con BPCO moderata-grave, con una riduzione media

del rischio pari al 17% e al 28% rispettivamente per le riacutizzazioni in generale e per le riacutizzazioni gravi in particolare. La superiorità del tiotropio è stata confermata in tutte le analisi dei sottogruppi. In una successiva sotto-analisi, è stata isolata la popolazione di pazienti con ostruzione non grave ($FEV_1 > 50\%$ del valore teorico) e, all'interno di questa, la popolazione di pazienti *naïve* al trattamento regolare della BPCO ³⁵. I risultati dell'analisi, confermano ed estendono l'osservazione sulla popolazione complessiva. Il tiotropio, rispetto al salmeterolo, allunga il tempo alla prima riacutizzazione, con una riduzione media di circa il 10% nella generale frequenza di riacutizzazioni/anno, nei pazienti con ostruzione media; inoltre nei pazienti *naïve* la riduzione media di riacutizzazioni anno supera il 20%. Il quesito diventa: è il tiotropio superiore al solo salmeterolo o è un effetto di classe?

Nello studio POET il tiotropio si è dimostrato più efficace del salmeterolo nel prevenire le riacutizzazioni in pazienti con BPCO moderata-grave.

Decramer et al. ³⁶ hanno confrontato l'effetto di tiotropio *Handihaler*® 18 mcg *once-a-day*, rispetto a indacaterolo *Breezhaler*® 150 mcg *once-a-day* (un cosiddetto "ultra-LABA" di ultima generazione) ³⁷ in termini di efficacia e sicurezza in 3.444 pazienti con BPCO grave e storia di almeno 1 riacutizzazione nell'anno precedente. L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità dell'indacaterolo rispetto al tiotropio in termini di funzionalità ventilatoria e frequenza delle riacutizzazioni. L'indacaterolo ha dimostrato di non essere inferiore al tiotropio nel migliorare la funzione ventilatoria sia in termini di FEV_1 sia di CI; tuttavia il tiotropio ha offerto una maggiore protezione dalle riacutizzazioni, con un allungamento del tempo alla prima riacutizzazione e con un numero complessivamente inferiore di riacutizzazioni totali. Il dato finale dello studio INVIGORATE ³⁶ conferma lo studio POET e indica un effetto di classe nei confronti dei LABA.

In questo contesto, è interessante il risultato dello studio SPARK ³⁸, in cui il tiotropio (ma anche il glicopirronio) è stato confrontato con la combinazione indacaterolo 110 mcg/glicopirronio 50 mcg *once-a-day*. 2.224 pazienti con BPCO classificata come grave ($FEV_1 < 50\%$ del valore teorico) sono stati randomizzati in tre bracci: glicopirronio (740 pazienti), tiotropio (737 pazienti), combinazione fissa indacaterolo 110 mcg/glicopirronio 50 mcg (729 pazienti), tutti somministrati una volta al giorno. Dopo un anno di osservazione, la riduzione delle riacutizzazioni moderate/gravi era significativa con la combinazione indacaterolo/glicopirronio rispetto al solo glicopirronio (-12% nella media, *end-point* primario), ma non con il tiotropio (-10% nella media, *end-point* secondario). Tuttavia, la combinazione indacaterolo/glicopirronio determinava una significativa riduzione di tutte le riacutizzazioni sia rispetto al glicopirronio (-15% nella media) sia rispetto al tiotropio (-14%

nella media), oltre ad un significativo miglioramento della funzione ventilatoria e della qualità della vita.

Appare ragionevole pensare ad un LAMA come farmaco di prima linea, dato l'effetto sulla funzione polmonare, sui sintomi, sulla prevenzione delle riacutizzazioni, per il trattamento regolare della BPCO stabile ed all'associazione LAMA/LABA per la terapia regolare dei pazienti con ostruzione più grave.

Appare quindi ragionevole pensare al tiotropio (ad un LAMA se si accetta un allargamento a tutta la categoria) come farmacoterapia di prima linea, dato l'effetto sia sulla funzione polmonare, e quindi sui sintomi, sia sulla prevenzione delle riacutizzazioni, per il trattamento regolare della BPCO stabile ed all'associazione LAMA/LABA per la terapia regolare dei pazienti con ostruzione più grave e condizioni cliniche più compromesse. In due studi gemelli, a 12 settimane, Mahler et al. ³⁹ hanno dimostrato che l'aggiunta di indacaterolo al trattamento regolare con tiotropio, in pazienti con $FEV_1 < 65\%$ del valore teorico, determina un significativo miglioramento della funzione ventilatoria, sia per il FEV_1 sia per la CI, e della sintomatologia. Si rinforza quindi l'idea che la monoterapia con tiotropio sia di prima scelta nei pazienti con ostruzione di grado medio, mentre la combinazione LAMA/LABA sia poi da preferire nei pazienti più gravi.

Tiotropio e l'associazione con LABA

In questo contesto è di particolare rilevanza lo studio WISDOM ⁴⁰, nel quale si affronta il problema del controllo delle riacutizzazioni senza ricorrere ai CSI ⁴¹. 2.845 pazienti con BPCO grave ($FEV_1 < 50\%$ del valore teorico) e storia di riacutizzazioni, in trattamento con la triplice terapia (salmeterolo+fluticasone+tiotropio), sono stati indirizzati o a proseguire la tripla o a passare all'associazione tiotropio+salmeterolo, con la sospensione graduale del fluticasone. Per un intero anno di osservazione non vi è stata alcuna differenza nel tempo alla prima riacutizzazione tra il gruppo di pazienti che ha continuato il CSI ed il gruppo che lo ha sospeso proseguendo solo con l'associazione libera tiotropio+salmeterolo. Senza voler entrare nella dinamica della discussione sulla sospensione del trattamento steroide inalatorio nella BPCO ⁴¹, lo studio WISDOM ⁴⁰ dimostra che l'associazione LAMA+LABA è altrettanto efficace di LAMA+LABA+ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni nei pazienti con ostruzione grave e storia di riacutizzazioni. In questo contesto, il recente studio FLAME ha documentato un maggiore effetto di LAMA/LABA fissa rispetto a CSI/LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni in pazienti con BPCO, $FEV_1 < 60\%$ del valore teorico, e frequenti riacutizzazioni ⁴².

In sintesi, se lo studio INSPIRE ²⁶ aveva insi-

nuato un “ragionevole dubbio” sulla necessità dei CSI per prevenire efficacemente le riacutizzazioni in pazienti con $FEV_1 < 50\%$ del valore teorico, lo studio WISDOM⁴⁰ ha dimostrato che l’associazione LAMA+LABA non è inferiore alla triplice LAMA+LABA+CSI, nella prevenzione delle riacutizzazioni, in pazienti, con BPCO grave, e storia di riacutizzazioni, e lo studio FLAME⁴² ha poi dimostrato addirittura la superiorità della combinazione fissa LAMA/LABA rispetto a quella CSI/LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni in pazienti con BPCO moderata-grave e frequenti riacutizzazioni.

Non vi può essere dubbio che è giunto il tempo di rivedere i documenti e le linee guida sulla BPCO, nella sezione dedicata alla terapia regolare della fase di stabilità. “*The Times they are a changing*” [Bob Dylan, 1964]^a.

Tiotropio: da *Handihaler*® a *Respimat*® soft-mist™

Per il tiotropio, introdotto nel mercato con l’inalatore *Handihaler*® alla dose di 18 mcg *once-a-day*, è stato poi costruito l’inalatore *Respimat*® soft-mist™, con la dose proposta di 5 mcg⁴³. Questo ha dimostrato una efficacia simile a quella dei 18 mcg rilasciati dal device *Handihaler*®. Un’analisi post hoc ha osservato, tuttavia, che il tiotropio *Respimat*® 5 mcg/die era associato ad aumento della mortalità soprattutto nei soggetti affetti da patologie cardiache (aritmie)⁴⁴. Successive meta-analisi e revisioni da parte di vari autori hanno richiamato l’attenzione su un possibile maggiore rischio di mortalità nei soggetti trattati con tiotropio *Respimat*®, con risultati del tutto discordanti rispetto a quanto dimostrato da tiotropio *Handihaler*® nello studio UPLIFT⁴⁵. Per indagare la sicurezza del tiotropio *Respimat*®, Wise et al., hanno randomizzato 17.135 soggetti affetti da BPCO, valutando la sicurezza e l’efficacia di tiotropio *Respimat*® al dosaggio di 2,5 e 5 mcg rispetto a *Handihaler*® 18 mcg^{46 47}. L’end-point primario era sia il rischio di morte che di riacutizzazione, inoltre è stata valutata la sicurezza cardiovascolare. Lo studio ha dimostrato che il tiotropio somministrato con i due diversi dispositivi e nei 3 diversi dosaggi non dimostra alcuna differenza in termini di mortalità. Inoltre il *Respimat*® non è associato ad un aumento della mortalità nei soggetti con precedente patologia cardiaca, incluse le aritmie stabili. I due dispositivi non si differenziano in termini di riacutizzazioni. Lo studio TIOSPIR^{46 47} ha quindi concluso, sulla più vasta popolazione di pazienti con BPCO mai riportata in uno studio prospettico, che tiotropio è un farmaco sicuro in tutte le modalità di inalazione proposte, confermandone le proprietà terapeutiche.

Tiotropio e mortalità

In questo contesto è opportuno ricordare che lo studio UPLIFT¹² non solo non riportava alcun rischio di aumentata mortalità connesso al tiotropio *Handihaler*® 18 mcg, ma anche un possibile miglioramento della sopravvivenza. Infatti, una post hoc analysis aveva osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza a 4 anni nella popolazione trattata con tiotropio rispetto al trattamento standard⁴⁵. Questo risultato è in linea con la possibilità di aumento dell’attività fisica, grazie alla migliore meccanica polmonare, nei pazienti trattati con tiotropio.

Tiotropio e asma

Pur rimanendo il farmaco di prima scelta nella monoterapia della BPCO, il tiotropio si è dimostrato efficace nell’aumentare il controllo dell’asma, come terapia “add-on” in pazienti non sufficientemente controllati dalla combinazione CSI/LABA⁴⁸.

Tiotropio e olodaterolo

Dopo anni di “step-up” dalla monoterapia con broncodilatatori a lunga durata d’azione all’associazione CSI-LABA, si sta affermando la combinazione LAMA/LABA come trattamento di scelta per i pazienti in cui vi è margine di miglioramento oltre la monoterapia, anche in pazienti con BPCO moderata grave e frequenti riacutizzazioni⁴⁹. In questa prospettiva, il tiotropio è stato combinato con olodaterolo⁵⁰ nell’inalatore *Respimat*® alla dose di tiotropio 5 mcg/olodaterolo 5 mcg. Una ricca serie di studi clinici ha dimostrato l’efficacia della combinazione rispetto ai singoli componenti⁵¹. L’analisi della combinazione va oltre lo scopo di questo articolo che intendeva riproporre, dopo 12 anni di presenza nella pratica clinica, un riesame della componente più significativa della vasta letteratura scientifica sul tiotropio nei pazienti con BPCO.

Conclusioni

La terapia della BPCO in fase di stabilità si basa sui broncodilatatori a lunga durata d’azione per via inalatoria. Per l’imponente letteratura di cui è stato protagonista, il tiotropio si pone come il punto di riferimento per la monoterapia regolare.

1. Quando iniziaria? Facile risposta: nelle persone con $FEV_1/CV^b < LLN^c$ ⁵², valutando accuratamente i fattori di rischio (certamente il fumo, ma è ormai comprovato che il 10-15% di persone con ostruzione cronica sono non-fumatori), i sintomi (è da ricordare che la dispnea da sforzo dipende dallo stile di vita e che va quindi indagata attentamente la storia di tolleranza all’esercizio fisico, la cui riduzione è spesso, superficialmente, attribuita solo all’avanzare dell’età)^d, la possibile

^a Come writers and critics who prophesize with your pen...

^b CV: capacità vitale; FEV_1/CV = indice di Tiffenau

^c LLN= lower limit of normality

^d Senectus ipsa est morbus; Publio Terenzio Afro 160 a.C.

presenza di atopia e/o storia di asma. I recenti studi del gruppo di O'Donnell⁵³, e non solo indicano che la barriera del FEV₁ < 80% del valore teorico impedisce l'accesso ad una efficace terapia a persone con la malattia, che comunque cercano di ricorrervi⁵⁴.

2. Nei pazienti con FEV₁ < 65%-60% del valore teorico, anche in presenza di storia di riacutizzazioni, è indicata la combinazione LAMA/LABA^{40 42}.
3. Infine, un eventuale ruolo dei CSI, come "add-on therapy" alla combinazione LAMA/LABA, in particolari sottogruppi di pazienti, va attentamente valutato⁵⁵ e soppesato con altre alternative terapeutiche "add-on", come ad esempio roflumilast⁵⁶. Per questo motivo è importante la diagnostica differenziale con l'asma con ostruzione fissa da un lato e con la condizione di sovrapposizione Asma/BPCO dall'altro (cioè dei fumatori con componente asmatica o di asmatici che fumano)⁵⁷.

Bibliografia

- 1 Tolstoj LN. *Anna Karenina*. Mosca 1878.
- 2 Academy of Medical Sciences, University of Southampton, Science Europe e Medical Research Council. *Stratified, personalised or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education*. <https://www.acmedsci.ac.uk/viewFile/564091e072d41.pdf>
- 3 *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19° ed. New York: Mc Graw Hill Ed. 2014.
- 4 Chilosi M, Poletti V, Rossi A. *The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil?* Respir Res 2012;13:3.
- 5 Suissa S, Barnes PJ. *Inhaled corticosteroids in COPD: the case against*. Eur Respir J 2009;34:13-6.
- 6 *Global strategy for asthma management and prevention (update 2015)*. Cap 5:73-83. <http://www.ginasthma.org/documents/4>. Accessed 18 Aug 2015.
- 7 *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2015)*. Appendix 1-10. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf. Accessed 18 Aug 2015.
- 8 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update)*. London: National Clinical Guideline Centre; 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>. Accessed 18 Aug 2015.
- 9 Betoncelli G, Blasi F, Brusasco V, et al. *The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR, AIPO, SiMeR e SIMG*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31(Suppl. 1):3-21.
- 10 Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. Respir Med 2012;106:989-97.
- 11 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. *Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable copd*. Arch Broncopneumol 2012;48:247-57.
- 12 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.
- 13 Paggiaro P, Rossi A. *"Principe azzurro?" Alcune considerazioni sul declino del VEMS e sui dati dello studio UPLIFT*. Rass Patol App Resp 2009;24:278-86.
- 14 De Michele F, Rossi A. *È possibile un intervento precoce nella BPCO? Un'ulteriore analisi dallo studio UPLIFT*. Rass Patol App Resp 2010;25:238-44.
- 15 Decramer M, Celli B, Kesten S, 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.
- 16 Tantucci C, Modena D. *Lung function decline in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:95-9.
- 17 Fletcher C, Peto R. *The natural history of chronic airflow obstruction*. Br Med J 1977;1:1645-8.
- 18 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary*. Am J Crit Care Med 2007;176:532-55.
- 19 Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, et al. *Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 ≥ 60% participating in the UPLIFT® trial*. COPD 2012;9:289-96.
- 20 Troosters T, Celli BR, Lystig T, et al. *Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial*. Eur Respir J 2010;36:65-73.
- 21 Celli BR, Decramer R, Lystig T, et al. *Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive respiratory disease*. Respir Res 2012;13:66.
- 22 Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, et al. *Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD*. Respir Med 2015;109:785-802.
- 23 O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. *Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD*. Eur Respir J 2004;23:832-40.
- 24 Rossi A, Centanni S, Cerveri I, et al. *Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium*. Resp Med 2012;106:84-90.
- 25 Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. *Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD*. Chest 2005;127:809-17.
- 26 Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, 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.
- 27 Suissa S. *Number needed to treat in COPD: exacerbation vs pneumonias*. Thorax 2013;68:540-3.
- 28 Ernst P, Saad N, Suissa S. *Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence*. Eur Respir J 2015;45:525-37.
- 29 Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. *Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patient with COPD*. Ann Am Thorac Soc 2015;12:27-34.
- 30 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007;356:775-89.
- 31 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. *Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2003;22:912-9.
- 32 Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. *Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2003;21:74-81.
- 33 Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007;146:545-55.
- 34 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD*. N Engl J Med 2011;364:1093-103.
- 35 Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, et al. *Effect of tiotropium*

- vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. *Respir Med* 2013;107:75-83.
- 36 Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. 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.
 - 37 Rossi A, Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int J COPD* 2013;8:353-63.
 - 38 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
 - 39 Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
 - 40 Magnussen H, Watz H, Kirsten A, et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir Med* 2014;108:593-9.
 - 41 Suissa S, Rossi A. Weaning from inhaled corticosteroids in COPD: the evidence. *Eur Respir J* 2015;46:1232-5.
 - 42 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
 - 43 Keating GM. Tiotropium Respimat® Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014;74:1801-16.
 - 44 Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
 - 45 Celli B, Decramer M, Kesten S, 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;180:948-55.
 - 46 Wise RA, Anzueto A, Calverley P, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® Trial (TIOSPIR)®, a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res* 2013;14:40.
 - 47 Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
 - 48 Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
 - 49 Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs* 2015;75:1575-85.
 - 50 Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015;10:2347-56.
 - 51 Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
 - 52 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-96.
 - 53 Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild COPD. Implication for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
 - 54 Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
 - 55 Calverley PM. Knowing when to stop: inhaled corticosteroids and COPD. *Eur Respir J* 2015;46:1236-8.
 - 56 Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:81-90.
 - 57 Sin WD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from around table discussion. *Eur Respir J* 2016; DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.