Tiotropio nella COPD: lo studio UPLIFT

Data 26 giugno 2009
Categoria pneumologia

I pazienti con COPD il trattamento con tiotropio non diminuisce la velocità annua di declino del FEV1.

Il tiotropio è un farmaco anticolinergico che, utilizzato per via inalatoria in singola dose giornaliera, determina un miglioramento dei parametri respiratori nella COPD per almeno 24 h. Studi della durata da 6 settimane a 12 mesi hanno mostrato che l'assunzione di tiotropio migliora la tolleranza all'esercizio, la qualità della vita, la frequenza della dispnea e delle riacutizzazioni.
Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, condotto in 490 centri in 37 paesi tra il Gennaio 2003 e il Febbraio 2008, ha valutato gli effetti a lungo termine della terapia con tiotropio.

5993 pazienti affetti da COPD da moderata a molto severa sono stati randomizzati a ricevere tiotropio (n=2986) o placebo (n=3006). Durante il trial era permesso l'uso di tutti i farmaci respiratori tranne altri anticolinergici per via inalatoria.

I criteri di inclusione erano: età =40 anni, un consumo di sigarette di almeno 10 pacchetti/anno, FEV1 =70% del valore previsto in seguito all'assunzione di un broncodilatatore e FEV1 =70% della FVC.

I criteri di esclusione sono stati: storia di asma, esacerbazione di COPD o infezione respiratoria entro 4 settimane prima dello screening, storia di resezione polmonare, uso di ossigeno =12 h/die e la presenza di una malattia concomitante che precludesse la partecipazione allo studio o interferisse con i risultati.

Gli end point co-primari sono stati: **la velocità annua di declino del FEV1 medio prima dell'uso del farmaco in studio e dopo la sua utilizzazione a partire dal giorno 30 fino al completamento dello studio** .

Gli end point secondari sono stati: la velocità di declino della FVC media e della SVC; la qualità della vita, misurata attraverso il punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); la riacutizzazione della COPD, definita come aumento o comparsa di più di un sintomo respiratorio (tosse, escreato, escreato purulento, dispnea) di durata >=3 giorni e con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi sistemici e le relative ospedalizzazioni; la frequenza di morte per qualsiasi causa e per insufficienza respiratoria.

I pazienti hanno ricevuto tiotropio 18 µg o placebo una volta al giorno, mediante il dispositivo HandiHaler inhalation (Boehringer Ingelheim). Dopo la randomizzazione, i pazienti sono stati visitati al mese 1, 3 e successivamente ogni 3 mesi per tutto il periodo dello studio, che è stato di 4 anni. La spirometria è stata eseguita durante la visita al mese 1, successivamente ogni 6 mesi e all'ultima visita (30 giorni dalla fine dello studio). Al termine del trial a tutti i pazienti è stato chiesto di assumere 40 µg di ipratropio 4 volte al giorno e di tornare dopo 30 giorni per un controllo.

Il 73% (n=4383) dei pazienti ha completato 2 anni di studio, il 65% (n=3891) 3 anni e il 60% (n=3569) almeno 45 mesi; un maggior numero di pazienti del gruppo placebo (44,6%) rispetto al gruppo tiotropio (36,2%, p<0,001) non ha completato i 45 mesi. La causa maggiore dell'abbandono del trattamento è stata la comparsa di eventi avversi.

Le caratteristiche di base e l'uso di farmaci respiratori al momento del reclutamento erano simili nei 2 gruppi, in particolare il valore medio di FEV1 dopo broncodilatazione era di 1,32±0,44 litri (48% del valore previsto), l'età media era di 65±8 anni, il 75% erano maschi, il 30% fumatori e >90% assumevano farmaci respiratori (anticolinergici, ß2-agonisti, corticosteroidi, teofillina, mucolitici, antagonisti dei recettori leucotrienici e ossigeno).

Nel gruppo tiotropio il valore medio di FEV1 prima e dopo broncodilatazione ha mostrato, rispetto al gruppo placebo, un miglioramento significativo che si è mantenuto durante lo studio a tutte le visite successive la randomizzazione (87 vs 103 ml prima della broncodiatazione, 47 vs 65 ml dopo la broncodilatazione; p<0,001).

Non ci sono state differenze significative tra i 2 gruppi nella velocità di declino del FEV1 medio né prima né dopo broncodilatazione, dal giorno 30 alla fine del trattamento . Differenze significative a favore del tiotropio sono state osservate per le variazioni medie assolute nel punteggio totale SGRQ (2,3-3,3 unità; P< 0,001), sebbene queste differenze fossero <4 unità e pertanto non ritenute clinicamente rilevanti. Ciò nonostante, un maggior numero di pazienti del gruppo tiotropio, rispetto al gruppo placebo, ha mostrato un miglioramento =4 unità: ad 1 anno (49% vs 41%; p<0,001), a 2 anni (48% vs 39%; p<0,001), a 3 anni (46% vs 37%; p<0,001) ed a 4 anni (45% vs 36%; p<0,001). A 4 anni e 30 giorni dalla randomizzazione, l'uso del tiotropio è stato associato ad un ridotto rischio di riacutizzazione, di relativa ospedalizzazione (<50% dei pazienti) e di insufficienza respiratoria. Il tempo mediano di prima riacutizzazione è stato 16,7 mesi (95% CI, 14,9-17,9) nel gruppo tiotropio e 12,5 mesi (95% CI, 11,5-13,8) in quello placebo.

Durante il periodo di 4 anni e 30 giorni, 941 pazienti sono deceduti: 14,9% trattati con tiotropio e 16,5% del gruppo placebo (HR 0,89; 95% CI, 0,79-1,02).

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 13/11/2026 alle ore 10:7 | Pagina 1 di 2

Gli eventi avversi (tra i più comuni, riacutizzazione della COPD, polmonite e dispnea) sono stati riportati nel 92,6% dei pazienti trattati con tiotropio e nel 92,3% del placebo. L'incidenza di eventi avversi gravi (di natura cardiaca e respiratoria, riportati da più dell'1% dei pazienti di entrambi i gruppi) è stata minore nel gruppo tiotropio rispetto al placebo.

In questo studio, il declino della funzione polmonare è stato in media 30 ml/anno prima della broncodilatazione e 41 ml/anno dopo la broncodilatazione in entrambi i gruppi dello studio, una variazione che è minore di quella emersa da qualsiasi studio precedente. Le possibili spiegazioni per queste discrepanze sono: la possibilità di utilizzare altre terapie respiratorie, tranne anticolinergici, che potrebbero avere contribuito al minore declino di FEV1; una maggiore percentuale di pazienti si sono astenuti dal fumo, con conseguente minore declino di FEV1; altri fattori, quali differenze nel disegno dello studio, la selezione dei pazienti e fattori regionali, che potrebbero spiegare queste discrepanze.

In conclusione, in pazienti con COPD il trattamento con tiotropio è stato associato a miglioramenti della funzione polmonare, della qualità della vita, della riacutizzazione e della relativa ospedalizzazione durante i 4 anni dello studio, ma non riduce significativamente la velocità di declino di FEV1. Inoltre, il tiotropio riduce la morbidità respiratoria e cardiaca.

Commento

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea come lo studio UPLIFT affronti la possibilità di utilizzare come end point il FEV1. Tuttavia, ci sono sempre maggiori evidenze del fatto che FEV1 da solo, sebbene importante, non colga e non esprima l'eterogeneità della COPD. Come conseguenza del riconoscimento di questa eterogeneità, è stata sviluppata una nuova classe di sistemi di classificazione, come il BODE index che valuta il BMI, il grado di ostruzione delle vie aeree e di dispnea e la capacità di esercizio. In base a questi 4 parametri viene costruita una scala a 10 punti nella quale punteggi alti indicano un maggior rischio di morte. Accanto a ciò, si è cercato di definire sottogruppi omogenei di pazienti con COPD; per fare questo è chiaro che il FEV1 da solo non è sufficiente e altre misure, ad es. cliniche, funzionali, radiologiche e genetiche, dovrebbero essere considerate.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato sponsorizzato da Boehringer Ingelheim e Pfizer. Inoltre, gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimentibibliografici

Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543-54.
Reilly JJ COPD and declining FEV1-Time to devide and conquer? N Engl J Med 2008; 359: 1616-18.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Commento di Luca Puccetti

Come ripetuto le conclusioni formali devono essere tratte sull'end point primario che nello studio UPLIFT non è stato centrato, ossia il tiotropio non rallenta la velocità di declino del FEV1.

I risultati ottenuti sugli obiettivi secondari possono essere considerate valide ipotesi su cui costruire trials ad hoc per verificarle. E' certamente importante che la terapia con tiotropio abbia prospettato la possibilità di una riduzione delle riacutizzazioni della BPCO e delle ospedalizzazioni e che abbia addirittura sfiorato la riduzione della mortalità globale, tuttavia per poter considerare questi risultati sono necesari specifici studi ad hoc. Certamente il fatto che nel gruppo placebo si sia osservata una bassa velocità di declino ha ridotto la potenza dello studio, ciò può essersi verificato per la riduzione del fumo da parte dei partecipanti (sensibilizzati dall'arruolamento nello studio e dai trattamenti concomitanti). E' possibile che una maggior durata del follow-up potesse evidenziare risultati diversi. D'altro canto era etico offrire informazioni circa la riduzione del fumo anche se questo ha alterato la potenza dello studio.