Aggiunta di tiotropio riduce mortalità e ricoveri nella BPCO

Data 18 maggio 2010
Categoria pneumologia

I risultati dello studio mostrano una riduzione di tutti e tre gli outcome principali (mortalità, ricoveri ed esacerbazioni) quando alla terapia con CSI+BALDA viene associato il tiotropio.

I dati a disposizione sull'efficacia e la sicurezza del tiotropio sono contrastanti. Questo farmaco è stato di recente introdotto tra le opzioni terapeutiche per il trattamento della broncopenumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Studi clinici sia a breve che a lungo termine hanno dimostrato che il tiotropio migliora la funzionalità polmonare, i sintomi e la qualità della vita dei pazienti trattati, nonché causa una riduzione delle esacerbazioni della BPCO (Casaburi R et al. Chest 2000;118:1294-302; Donohue JF et al. Chest 2002;122:47-55; Anzueto A et al. Pulm Pharmacol Ther 2005;18:75-81; Niewoehner DE et al. Ann Intern Med 2005;143:317-26). Una recente meta-analisi ha invece mostrato un aumento della mortalità cardiovascolare, mentre nessun aumento della mortalità è stato riscontrato in altre due recenti meta-ananalisi (Singh S, Loke YK, Furberg CD. JAMA 2008;300:1439-50; Barr RG et al. Thorax 2006;61:854-62; Kesten S et al. Chest 2006;130:1695-703).
Gli autori di questo studio hanno di conseguenza voluto valutare, nella pratica clinica, l'efficacia e la sicurezza di un regime terapeutico che prevede il tiotropio nel trattamento della BPCO rispetto a regimi terapeutici che non lo prevedono.

Lo studio in oggetto è uno studio di coorte effettuato sul Veteran Affairs health care system in cui sono registrati i dati di pazienti ospedalizzati e non, dati farmaceutici e dati di mortalità. Dal momento che il tiotropio non è un farmaco di prima linea nel trattamento della BPCO, nella coorte di controllo sono stati selezionati solo i pazienti che avevano avuto un precedente fallimento terapeutico; inoltre i controlli sono stati selezionati tra quelli che, prima del 2004 (anno di commercializzazione del tiotropio) possedevano caratteristiche simili a quelli che sono stati invece trattati con tiotropio dopo un precedente fallimento terapeutico. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una diagnosi di BPCO da almeno un anno, essere stati visitati per almeno due volte sul territorio oppure avere una dimissione ospedaliera per BPCO, ed avere almeno 45 anni d'età. Inoltre, i pazienti dovevano avere precedentemente ricevuto una terapia per la BPCO, successivamente associata o sostituita con corticosteroidi inalatori (CSI) e beta agonisti a lunga durata d'azione (BALDA) oppure tiotropio. I pazienti con tiotropio sono stati identificati tra l'1 ottobre 2004 e il 31 marzo 2006, mentre quelli a CSI+BALDA dall'1 ottobre 2002 al 30 settembre 2003.

Il periodo medio di follow-up era di 547 giorni. Durante il periodo di follow-up sono stati valutati 3 outcome principali: (1) mortalità da tutte le cause, (2) esacerbazione della BPCO, (3) ricoveri per BPCO. I pazienti sono stati considerati esposti ai farmaci se entro 180 giorni prima di uno di questi eventi, avevano ricevuto una prescrizione di tiotropio o di CSI+BALDA.

Complessivamente, sono stati inclusi nello studio 42090 pazienti con modifiche alla terapia a base di CSI+BALDA (38850) o tiotropio (3240). Il tasso di mortalità era di 14,6 per 100 anni/persona nel gruppo tiotropio, contro 11,7 anni/persona del gruppo CSI+BALDA. Tale dato è in linea con quelli riguardanti i ricoveri o le esacerbazioni di BPCO. L'eterogeneità dei diversi regimi terapeutici contenenti tiotropio in relazione agli outcome è stata subito chiara durante l'aggiustamento per le caratteristiche basali dei pazienti rispetto al regime terapeutico in uso (propensity score). Infatti, l'HR aggiustato dell'associazione tiotropio+CSI+BALDA ha mostrato una riduzione del 40% del rischio di mortalità rispetto al trattamento con CSI+BALDA (HR 0,60; 95%CI 0,45-0,90). Di contro, gli autori hanno riscontrato un aumento di mortalità quando il tiotropio era associato a combinazioni diverse da CSI+BALDA (es. tiotropio+ipratropio+CSI o tiotropio+ipratropio+teofillina) (HR 1,38; 95%CI 1,06-1,81). I dati sui ricoveri e sulle esacerbazioni ricalcano quelli sulla mortalità e, in particolare, l'analisi di sensibilità ha mostrato il ruolo protettivo di tiotropio+CSI+BALDA sui tutti e tre gli outcome principali dello studio. Tiotropio+CSI+BALDA non hanno mostrato un effetto protettivo solo quando dall'analisi venivano esclusi i pazienti con precedenti ospedalizzazioni. Comunque, l'84% delle combinazioni associate a tiotropio era rappresentato da tiotropio+ipratropio+CSI e tiotropio+ipratropio+BALDA. La combinazione di tiotropio+ipratropio+CSI+BALDA era associata ad un aumento della mortalità del 36% rispetto alla combinazione CSI+BALDA. Infine, i dati raccolti non hanno dato informazioni significative sulla tossicità del tiotropio.

Questo studio ha mostrato che una terapia a base di tiotropio+CSI+BALDA si associa ad una riduzione della mortalità, delle esacerbazioni di BPCO e dei ricoveri rispetto a quella a base di solo CSI+BALDA. Lo studio indica inoltre un'eterogeneità significativa nell'efficacia dei regimi terapeutici che includono tiotropio. Questo può essere dovuto ad almeno tre fattori: 1) il gruppo di controllo era in terapia con CSI+BALDA; l'aggiunta di tiotropio a farmaci meno potenti può aver giocato un ruolo nel non riscontro del mancato miglioramento degli outcome; 2) tali farmaci potrebbero essere associati ad un aumento del rischio; 3) l'uso di più farmaci potrebbe essere indicativo di una patologia respiratoria più grave. L'ultimo punto è di grande importanza in tutti gli studi non randomizzati (Strom BL. Med Care 2007;45(S2):S13-15). Infatti, mancando la randomizzazione, possono sempre essere presenti fattori non noti o non controllati che possono creare un bias di selezione. La selezione della coorte di controllo in un periodo precedente alla commercializzazione del tiotropio, nel quale la terapia a base di CSI+BALDA era il trattamento di ultima scelta per la BPCO, riduce la possibilità che la gravità della malattia sia differente tra i gruppi. Un periodo di tempo di soli due anni di differenza tra i gruppi, permette inoltre di ridurre al minimo la possibilità che cambiamenti significativi nella pratica clinica

(es. sviluppo della tecnologia medica) possano influire sui risultati.

Gli autori concludono che, diversamente dai trial controllati con placebo, questo studio fornisce evidenze sull'efficacia comparativa dei trattamenti della BPCO. I risultati mostrano una riduzione di tutti e tre gli outcome principali (mortalità, ricoveri ed esacerbazioni) quando alla terapia con CSI+BALDA viene associato il tiotropio. Nonostante ciò, sono necessarie ulteriori evidenze sui regimi terapeutici per la BPCO, con l'obiettivo di aiutare al meglio sia i pazienti che i medici a prendere una decisione bilanciata tra efficacia e sicurezza dei singoli farmaci o della loro combinazione nel trattamento della BPCO.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato supportato dall'Agency of Healthcare Research and Qualità del ministero della salute americano. Gli autori dichiarano di aver precedentemente ricevuto per altri studi finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche.

Dottor Francesco Salvo

Riferimento bibliografico

Lee T.A. et al., Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2009;169:1403-10.

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