



## Tiotropio, salmeterolo e fluticasone per la BPCO

**Data** 27 novembre 2007  
**Categoria** pneumologia

L'aggiunta di salmeterolo e fluticasone al tiotropio non riduce le riacutizzazioni della BPCO in pazienti con malattia moderata/severa.

In questo studio sono stati reclutati 449 pazienti affetti da BPCO moderata/severa randomizzati ad un anno di trattamento con tiotropio/placebo (n=156), tiotropio/salmeterolo (n=148) oppure tiotropio/ salmeterolo/fluticasone (n=145).

L'end-point primario era la proporzione di pazienti che avevano una riacutizzazione della malattia che necessitava di un trattamento con steroidi per via sistemica o con antibiotici.

End-point secondari erano il miglioramento della funzionalità polmonare, la qualità di vita, il numero di ospedalizzazioni per BPCO e le ospedalizzazioni da tutte le cause.

Alla fine del flow-up l'end-point primario si verificò nel 62,% dei pazienti del gruppo tiotropio, nel 64,8% del gruppo tiotropio/salmeterolo e nel 60,0% del gruppo tiotropio/salmeterolo/fluticasone. La differenza tra tiotropio e gli altri due gruppi non era statisticamente significativa.

Gli autori hanno effettuato anche due "sensitivity analyses" che mostravano un trend favorevole alla associazione tiotropio/salmeterolo e tiotropio/salmeterolo/fluticasone, che però non era statisticamente significativo.

L'associazione tiotropio/salmeterolo/fluticasone migliorava in modo statisticamente significativo rispetto al solo tiotropio la funzionalità polmonare, la qualità di vita legata alla BPCO, riduceva il numero di ospedalizzazioni totali e per riacutizzazione della BPCO; al contrario l'associazione tiotropio/salmeterolo non migliorava la funzionalità polmonare e non riduceva le ospedalizzazioni rispetto al tiotropio.

Limiti dello studio sono l'elevata percentuale (più del 40%) di soggetti del gruppo tiotropio e del gruppo tiotropio/salmeterolo che smisero anzitempo la terapia; di questi molti cominciarono ad assumere steroidi inalatori o beta 2 agonisti a lunga durata d'azione in "aperto".

Gli autori concludono che l'aggiunta di salmeterolo e fluticasone al tiotropio non migliora la percentuale di riacutizzazione della BPCO rispetto al solo tiotropio ma migliora la funzione respiratoria, la qualità di vita e riduce le ospedalizzazioni.

### Fonte:

Aaron SD et al for the Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. Ann Int Med 2007 Apr 17; 146: 545-555

### Commento di Renato Rossi

Formalmente lo studio non è riuscito a dimostrare la superiorità della terapia aggiuntiva beta 2 long acting/steroidi inalatorio rispetto al solo tiotropio in quanto l'end-point primario non risultava ridotto. Si ricorda che la potenza statistica di uno studio viene "tagliata" sull'end-point primario ed è su questo che bisogna giudicare il risultato del trial. I miglioramenti ottenuti dalla duplice e triplice associazione rispetto al solo tiotropio su end-point secondari vanno valutati con cautela in quanto la significatività statistica potrebbe essere dovuta al capriccio del caso; essi dovrebbero quindi, se si vuole usare rigorosità metodologica, essere confermati da ulteriori RCT.

Lo studio però presenta dei limiti legati al fatto che numerosi pazienti hanno smesso il trattamento ed hanno cominciato ad assumere "in aperto" steroidi inalatori e beta 2 long-acting (per ritenuta inefficacia del trattamento, per peggioramento delle condizioni cliniche, ecc). Nel gruppo tiotropio non hanno completato lo studio 30 pazienti, di cui 4 persi al follow-up; nel gruppo tiotropio/salmeterolo non hanno completato lo studio 20 pazienti, di cui 2 persi al follow-up; nel gruppo a triplice terapia erano 15 i partecipanti che non hanno completato lo studio, di cui 2 persi al follow-up.

Gli autori hanno eseguito l'analisi primaria assumendo che tutti i pazienti persi al follow-up non avessero avuto una riacutizzazione. Comunque hanno previsto anche scenari diversi tramite due "sensitivity analyses", assumendo nella prima che tutti i pazienti persi al follow-up avessero avuto una riacutizzazione e nella seconda che avessero avuto una riacutizzazione come quelli che hanno continuato lo studio. In entrambi i casi si è trovato un trend favorevole alle associazioni tiotropio/ salmeterolo e tiotropio/salmeterolo/fluticasone, che però non essendo statisticamente significative, confermavano i risultati dell'analisi primaria.

In ogni caso è difficile interpretare lo studio in quanto la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento in cieco e cominciato ad assumere i farmaci comunemente usati per il trattamento della BPCO appare troppo elevata.

Lo studio non aveva né una durata né una potenza tale da evidenziare un impatto della terapia sulla mortalità. Il recente studio TORCH suggerisce però che l'associazione salmeterolo/fluticasone potrebbe ridurre la mortalità nella BPCO, anche se l'obiettivo statistico è stato mancato per un soffio. In una metanalisi il tiotropio si è dimostrato più efficace del placebo e dell'ipratropio nel ridurre le riacutizzazioni e i ricoveri ma non del salmeterolo. Un'altra metanalisi suggerisce al contrario che gli anticolinergici sono più efficaci dei beta 2 agonisti nel ridurre le riacutizzazioni: ogni 100 pazienti trattati con beta 2 agonista si hanno 2,5 riacutizzazioni in più in un anno rispetto al trattamento con anticolinergici. Anche



gli steroidi inalatori riducono le riacutizzazioni nelle forme moderate/severe ma il beneficio sembra minore nelle forme più lievi .

In conclusione non esistono chiare evidenze di quale potrebbe essere la terapia di prima scelta nella BPCO, spesso comunque è necessario usare più farmaci inalatori in associazione con una terapia personalizzata per il singolo paziente.

## Referenze

1. [Gli end-point degli studi](http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2638)
2. [Fluticasone/salmeterolo riducono mortalità nella BPCO](http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2817)
3. [Il caos degli studi: fluticasone/salmeterolo riducono la mortalità nella BPCO?](http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2934)
4. [Barr RG et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006 Oct; 61: 854-862.](http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2893)
5. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med 2006;21:1011-1019.
6. Gartlehner G et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. Ann Fam Med 2006;4:253-262.