Fluticasone e salmeterolo associati riducono mortalità nella BPCO

Data 26 ottobre 2006
Categoria pneumologia

L'associazione fluticasone/salmeterolo riduce la mortalità nella BPCO moderata-grave, effetto non condiviso dai due farmaci usati singolarmente.

A Salt Lake City, al meeting annuale dell'American College of Chest Physicians, sono stati annunciati i risultati dello studio **TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health)** . In questo RCT erano stati reclutati 6.112 pazienti affetti da BPCO (gravità da moderata a severa, età media 65 anni, 76% uomini, 43% fumatori correnti), randomizzati a fluticasone propionato (500 mcg x 2/die), salmeterolo (50 mcgx2/die), una loro combinazione alle stesse dosi oppure placebo. L'end-point primario dello studio era la mortalità totale. End-point secondari erano la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo mentre come end-point terziario venne misurato il declino della funzionalità respiratoria.
Alla fine dei tre anni di follow-up la mortalità fu del 15,2% nel gruppo placebo e del 12,6% nel gruppo in trattamento con fluticasone/salmeterolo, pari ad una riduzione in termini assoluti del 2,6% e in termini relativi del 17,5% (p = 0,031).
Non si notarono invece differenze statisticamente significative tra il placebo e i due farmaci usati da soli.
Anche la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo risultarono statisticamente migliorate nel gruppo in trattamento con i due farmaci associati, così come si evidenziò un miglioramento del 31% del FEV1.
Nel gruppo trattato attivamente è stata osservata un' incidenza più elevata di polmoniti verosimilmente a causa della immunosoppresione causata dalle alte dosi usate di steroide inalatorio, ma questo dato non si è associato ad un aumento dei casi di morte da polmonite.

Fonte:
CHEST 2006; annual meeting of American College of Chest Physicians. Salt Lake City, ottobre 2006.

Commento di Renato Rossi

Secondo la classificazione delle linee guida GOLD la broncopenumopatia cronica ostruttiva si distingue in 5 classi:
- classe 0 (soggetti a rischio, per es. fumatori) : FEV1 >= 80%, sintomi assenti
- classe I (lieve): FEV1 >= 80%, sintomi lievi
- classe II (moderata): FEV1 50-79%, sintomi presenti
- classe III (grave): FEV1 30-49%, sintomi importanti
- classe IV (molto grave): FEV1 < 30%, sintomi molto gravi

La terapia si basa sull'uso di broncodilatatori (beta 2 stimolanti, anticolinergici) e steroidi, entrambi per via inalatoria.
Era nota l'efficacia sintomatica dei broncodilatatri mentre si sapeva che gli steroidi inalatori sono in grado di ridurre frequenza e gravità delle riacutizzazioni nelle forme più gravi. Farmaci di seconda linea sono i teofillinici per os mentre gli steroidi per via sistemica sono da riservarsi, se possibile, ad un uso al bisogno durante le esacerbazioni della malattia; l'ossigenoterapia a lungo termine viene prescritta nei casi con importante ipossiemia.
Nello studio TRISTAN il fluticasone e il salmeterolo sia da soli che associati avevano aumentato significativamente il FEV1 al follow-up di un anno rispetto al placebo, ma il trial non aveva valutato end-point come la mortalità. Precedentemente uno studio osservazionale aveva suggerito che il fluticasone (associato o meno a salmeterolo) aumenta la sopravvivenza, ma non trattandosi di uno studio randomizzato e controllato i dati erano stati interpretati con cautela .
In attesa della pubblicazione, possiamo dire, in una valutazione provvisoria dei dati, che i risultati dello studio TORCH appaiono molto interessanti. In effetti è la prima volta che viene dimostrata una riduzione della mortalità nella BPCO ad opera di un trattamento farmacologico. L'end-point primario è sicuramente un esito "hard" e non contestabilie, la numerosità del campione appare adeguata e il follow-up abbastanza lungo per evidenziare differenze in termini di mortalità totale. La popolazione arruolata nello studio era particolarmente a rischio: si trattava di soggetti affetti da BPCO moderata-grave e quasi la metà di essi era un fumatore corrente. Questo di per sè rende ancora più interessante quanto evidenziato dal trial in quanto lascia presumere che anche nelle forme avanzate di malattia ci sia spazio per un trattamentoefficace.
Se lo studio TORCH, ad una valutazione critica di tipo metodologico, non mostrerà difetti importanti, possiamo dire che finalmente abbiamo una base di evidenza per usare in associazione uno steroide inalatorio e un beta 2 stimolante a lunga durata d'azione nei pazienti con BPCO moderata-grave. La riduzione della mortalità ottenuta del 2,6% in termini assoluti corrisponde ad un NNT di circa 38. In altre parole occorre trattare per 3 anni 38 pazienti con le caratteristiche dei soggetti arruolati per evitare un decesso. Si tratta di NNT paragonabili a quelli ottentuti con le statine in prevenzione secondaria, un intervento che comunemente viene considerato molto efficace. Questo effetto invece sembra non ottenersi con i due farmaci usati singolarmente.
Vi è da dire però che le dosi usate sono il doppio di quelle che comunemente vengono impiegate e questo potrebbe portare a qualche problema di tollerabilità e di praticabilità dell'intervento nella pratica clinica quotidiana. Oltre ad un aumento dei casi di polmonite il trattamento comportò infatti altri effetti collaterali come raucedine e micosi orale, cosa che potrebbe portare, in soggetti non motivati come quelli che partecipano ad un trial, ad una scarsa compliance con autoriduzione dei dosaggi o sospensione del trattamento e quindi i risultati potrebbero essere minori nel mondo reale. Bisognerà valutare anche i criteri di esclusione dello studio per poter avere un' idea più completa della sua effettiva

trasferibilità.
Rimaniamo quindi in attesa della pubblicazione dello studio per poter confermare queste prime e, necessariamente incomplete, valutazioni. Infine rimane da stabilire se quanto dimostrato da fluticasone e salmenterolo sia valido anche per altri steroidi inalatori e beta 2 long-acting oltre che per gli anticolinergici.

Bibliografia

1. Calverley P et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. Lancet 2003 Feb 8; 361:449-56.
2. Eur Respir J 2002;20:819-825