

Personalizzazione della terapia. I dati di Indacaterolo

Alberto Papi

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Ferrara

U.O. Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Dal punto di vista terapeutico, la personalizzazione della terapia indica la capacità/possibilità di rispondere alle esigenze sanitarie specifiche "personali" del paziente. Nella BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) per molto tempo lo schema terapeutico è stato legato a criteri di stadiazione funzionale, in particolare al FEV₁. Ciò non necessariamente coincide con i bisogni clinici del paziente. E' noto infatti che vi è una modesta correlazione tra FEV₁ e diversi importanti parametri clinici, come la dispnea e la qualità della vita (QoL). Fino al 2010 le Linee Guida GOLD¹ proponevano uno schema terapeutico basato sulle evidenze presenti in letteratura e fondato su gradini successivi di intervento definiti dalla progressiva compromissione del FEV₁. Come è indicato dalle **Linee Guida**

GOLD, non si tratta di uno schema fisso, ma di un approccio suggerito all'inizio del trattamento del paziente con BPCO¹. Successivamente la terapia si adatta ai bisogni del paziente sulla scala delle possibilità terapeutiche in base alla risposta al trattamento: è una personalizzazione che prevede una modificazione del trattamento iniziale fino ad ottenere una risposta massima, indipendentemente dal livello di gravità di partenza¹. Le Linee Guida dicono chiaramente che il FEV₁ non è il parametro principale/univoco che ci deve guidare nel trattamento della BPCO. Viene specificato che **la terapia va personalizzata sulla base del livello di gravità della malattia. Nella definizione di**

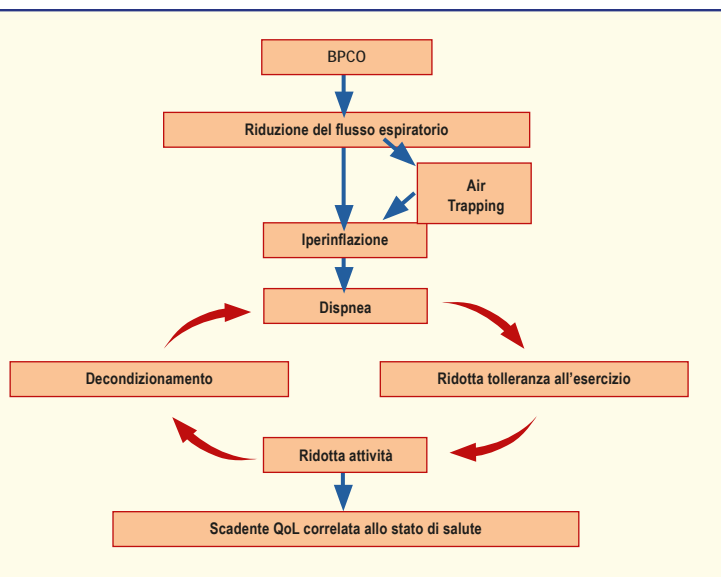


Figura 1. Oltre la broncodilatazione nella BPCO^{2,3}

gravità prima di tutto rientra il parametro clinico dei sintomi, insieme a funzione respiratoria/tolleranza allo sforzo, riacutizzazioni, presenza di comorbidità, qualità della vita, uso di farmaci al bisogno¹.

La terapia con broncodilatatori nella BPCO non va limitata all'obiettivo FEV₁: la broncodilatazione è la spina dorsale della terapia della BPCO non perché migliora il FEV₁ ma perché agisce sui parametri fisiopatologici della malattia, come la riduzione dell'air trapping e dell'iperinsufflazione che sono alla base della dispnea. Non è per migliorare il FEV₁ in sé che i pazienti vengono trattati, ma è perché attraverso i parametri funzionali otteniamo risultati clinici volti a soddisfare i bisogni di questi pazienti (Figura 1).

Tra i broncodilatatori a lunga durata d'azione, il più recentemente entrato in commercio,



l'indacaterolo, è un ultra LABA, con durata d'azione di 24 ore. Di seguito discuteremo i dati di efficacia e sicurezza di indacaterolo sulla base dei parametri descritti nelle Linee Guida GOLD sulla gravità della malattia, che rispondono ai bisogni personali del paziente.

Riduzione dei sintomi

Dahl e collaboratori ⁴ hanno documentato che indacaterolo migliora la sintomatologia respiratoria, e per l'intera durata dello studio (un anno) il grado di riduzione della dispnea è superiore alla soglia minima clinicamente rilevante ed è quindi percepito come un beneficio dal paziente (Figura 2). Rispetto al tiotropio, l'antimuscarinico ad attività broncodilatatrice di 24 ore, indacaterolo mostra un miglioramento più consistente ⁵ (Figura 3).

Riduzione della limitazione al flusso e incremento della tolleranza allo sforzo

Le caratteristiche farmacologiche di indacaterolo sono alla base della sua precoce insorgenza d'azione broncodilatatrice (simile a quella del salbutamolo), più rapida rispetto al salmeterolo e al tiotropio ⁶. Dal punto di vista funzionale uno dei parametri che meglio correla con le conseguenze cliniche della broncodilatazione è la capacità inspiratoria. E' stato dimostrato che indacaterolo aumenta la capacità inspiratoria sia in condizioni di base (rispetto a placebo e formoterolo⁷), che al termine dell'esercizio fisico, cui corrisponde una maggiore tolleranza allo sforzo ⁸. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di Rossi e Coll. ⁹ che ha valutato in acuto, dopo una sola inalazione di indacaterolo o tiotropio, l'effetto sulla massima variazione della capacità inspiratoria.

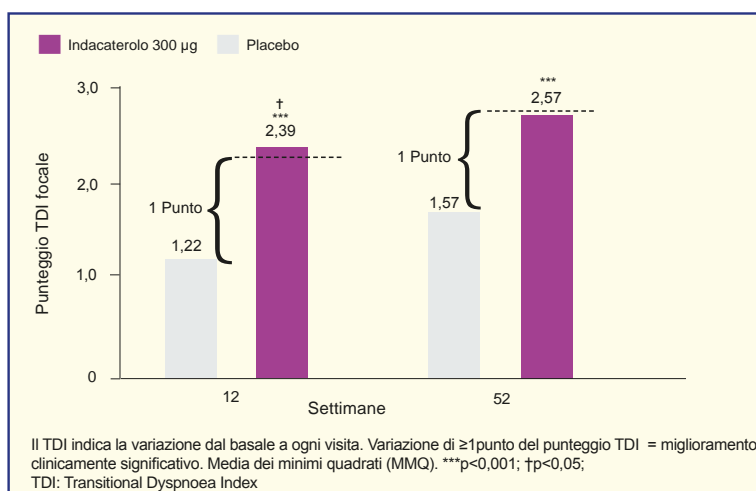


Figura 2. Il trattamento con indacaterolo ha dimostrato un miglioramento del TDI (Transitional Dyspnoea Index)⁴

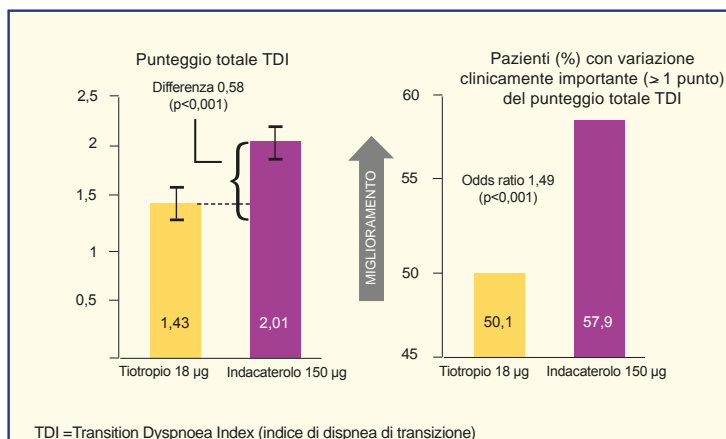


Figura 3. Studio Intensity: miglioramento della dispnea vs tiotropio⁵

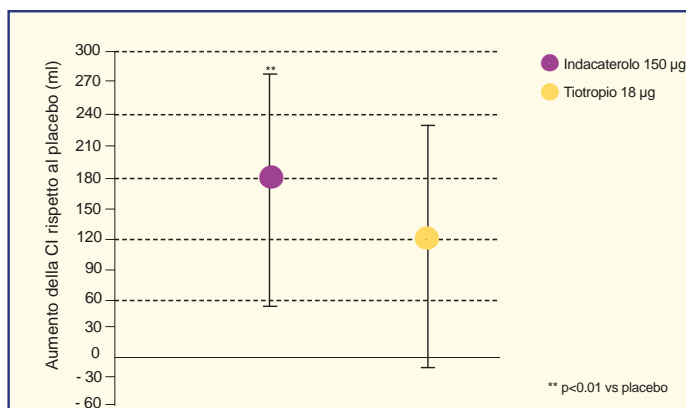


Figura 4. Indacaterolo: aumento significativo verso placebo della CI di picco rispetto a tiotropio al primo giorno di trattamento (da ref. 9, mod.)

Si è evidenziato un aumento significativo con indacaterolo ma non con tiotropio (Figura 4). Un concetto di recente evoluzione è quello della associazione di due broncodilatatori con diverso meccanismo d'azione, anche se per ora i dati disponibili sono per lo più di studi a breve termine. Un abstract presentato al meeting dell'American Thoracic Society del 2011 mostra un incremento nella funzionalità respiratoria quando indacaterolo e tiotropio vengono utilizzati insieme rispetto al solo tiotropio ¹⁰ (Figura 5).

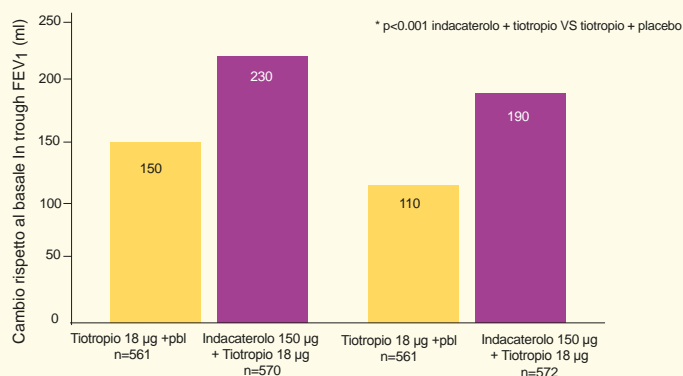


Figura 5. Indacaterolo 150 µg più tiotropio mostra un significativo miglioramento della funzionalità polmonare vs tiotropio alla settimana 12 ¹⁰

minore è l'attesa di vita di questi pazienti ¹¹. La frequenza delle riacutizzazioni si associa anche ad un più rapido declino della funzione respiratoria, già di per sé accelerato nei pazienti con BPCO ¹². I primi dati su indacaterolo provengono da uno studio a 6 mesi in cui le riacutizzazioni sono un outcome secondario.

Vi è una significativa riduzione delle riacutizzazioni ¹³ che viene confermata nella estensione ad un anno della durata dello studio ¹⁴ (Figura 6).

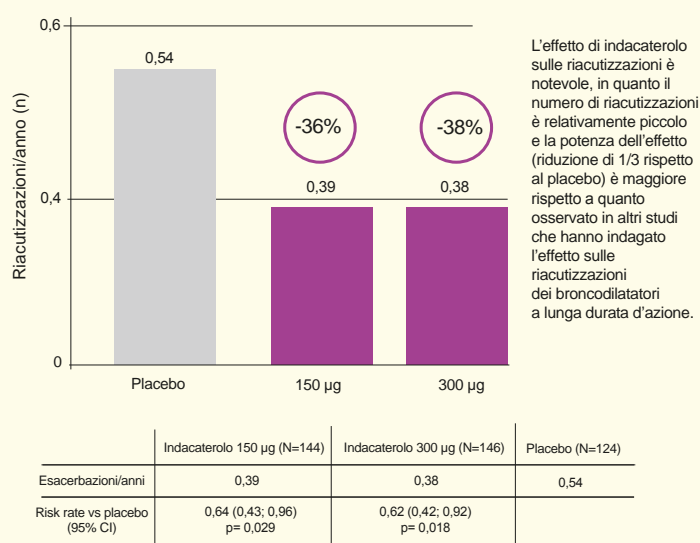


Figura 6. Prolungamento a un anno dello studio di Donhoue 2010. Riduzione delle riacutizzazioni verso placebo a 1 anno (da ref. 14, mod.)

Riduzione delle riacutizzazioni

La riacutizzazione rappresenta un evento cardine nella storia naturale della malattia, forse il più importante, non solo per l'evento in acuto ma per l'impatto che ha nel medio e lungo termine e che incide sui parametri più rilevanti come ad esempio la mortalità. Maggiore è la frequenza delle riacutizzazioni minore è l'attesa di sopravvivenza a 5 anni di questi pazienti. Lo stesso vale per la gravità della riacutizzazione: più severa è la riacutizzazione

minore è l'attesa di vita di questi pazienti ¹¹. La frequenza delle riacutizzazioni si associa anche ad un più rapido declino della funzione respiratoria, già di per sé accelerato nei pazienti con BPCO ¹². I primi dati su indacaterolo provengono da uno studio a 6 mesi in cui le riacutizzazioni sono un outcome secondario. **Vi è una significativa riduzione delle riacutizzazioni ¹³ che viene confermata nella estensione ad un anno della durata dello studio ¹⁴ (Figura 6).**

Incremento della qualità della vita

Nei pazienti BPCO la qualità della vita è fortemente compromessa nei diversi aspetti di cui questo parametro è composto. Kornmann e Coll. hanno mostrato che indacaterolo migliora la qualità della vita dei pazienti con BPCO oltre la soglia clinicamente rilevante [4 punti del Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)] con un miglioramento percepito dal paziente già alla quarta settimana di trattamento ¹⁵ (Figura 7).

Tale valore è superiore rispetto a quello prodotto da un altro broncodilatatore a lunga durata d'azione come il salmeterolo che ha



una durata d'azione inferiore¹⁵. Il miglioramento è significativo anche rispetto al tiotropio⁵.

Riduzione dei farmaci al bisogno

E' un parametro che si tende a sottovalutare nella BPCO rispetto al valore che gli è riconosciuto nell'asma. Nello studio di Dahl et al. si mostra che indacaterolo riduce del 68% l'uso dei farmaci al bisogno in modo statisticamente significativo rispetto a formoterolo⁴: una riduzione significativa è stata ottenuta anche rispetto a tiotropio⁵ (Figura 8). In questo ambito indacaterolo ha il vantaggio della broncodilatazione prolungata. Diversamente dagli short acting e anche dai long acting, consente di mantenere la pervietà continua delle vie aeree, una sorta di "stenting" che consente in maniera continua la riduzione dell'iperinflazione ed i vantaggi fisiopatologici e clinici che ne conseguono¹⁶ (Figura 9). Dati recenti suggeriscono inoltre che la riduzione della compressione su componenti strutturali delle vie aeree (cellule epiteliali) che si ottiene con la broncodilatazione porta a modificazioni biologiche con riduzione del rilascio di mediatori pro-infiammatori, soprattutto e profibrinogenetici¹⁷.

Tollerabilità in pazienti con comorbidità

Le comorbidità sono molto frequenti nei pazienti con BPCO, in particolare quelle cardiovascolari. Uno dei grossi limiti degli studi farmacologici è la esclusione dei pazienti con comorbidità. Ciò rende la popolazione degli studi clinici diversa dalla popolazione della vita reale dove le comorbidità sono presenti, e quindi non direttamente applicabili le conclusioni degli studi clinici nella pratica quotidiana. Questo limite non è pre-

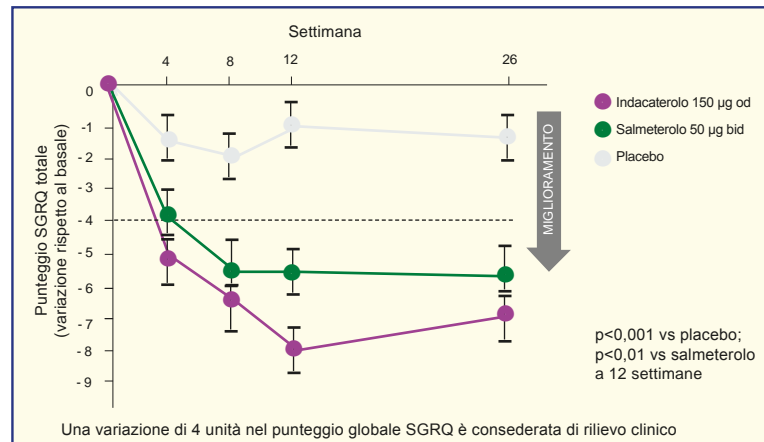


Figura 7. Stato di salute (SGRQ) (da ref. 15, mod.)

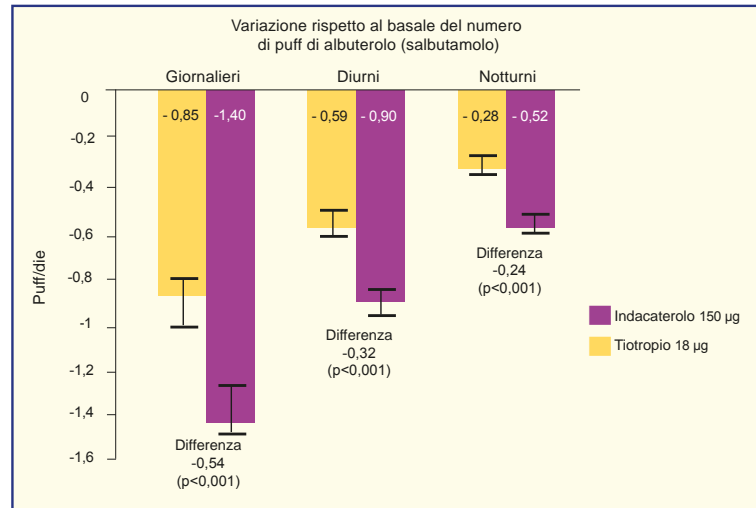


Figura 8. Rescue medication vs. tiotropio (da ref. 5, mod.)

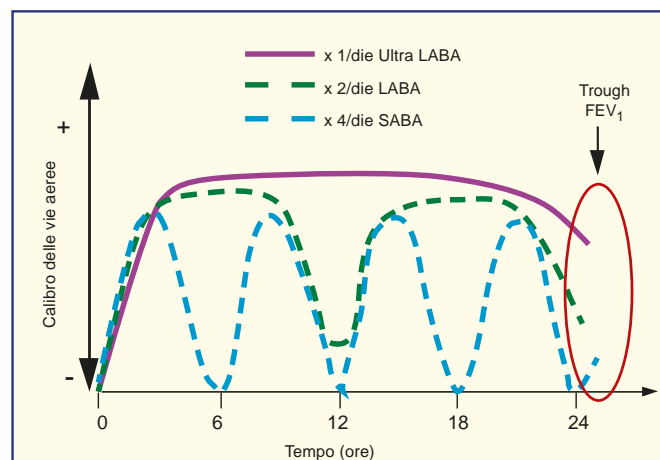


Figura 9. Effetto persistente di broncodilatazione dei β_2 -agonisti: "stenting" farmacologico (da ref. 16, mod.)

Eventi avversi gravi SMQ	Indacaterolo 150µg N= 746	Indacaterolo 300µg N= 853	Indacaterolo 600µg N= 547	Placebo N=1185	Formoterolo 12µg N= 556	Salmeterolo 50µg N= 333	Tiotropio 18µg N= 415
Aritmia SMQ (% pz)	0,7	0,1	0,4	0,3	0,2	0,6	1,0
Scompenso cardiaco SMQ (% pz)	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0
Cardiopatía ischemica SMQ (% pz)	0,9	0,7	0,9	0,4	0,2	1,2	1,0
Disturbi cerebrovascolari SMQ (% pz)	0,4	0,4	0	0,3	0	0	0,2

Tabella 1. La frequenza di eventi avversi gravi di tipo cardiocerebrovascolare con indacaterolo è simile a placebo (da ref. 19, mod.)

- Il profilo di sicurezza cardiocerebrovascolare di indacaterolo è simile a quello degli altri broncodilatatori long-acting valutati nello studio (tiotropio, salmeterolo e formoterolo).
- Non si è osservato alcun aumento di rischio cardiocerebrovascolare alla dose di 600µg che è pari al doppio della dose terapeutica massima
- All'aumento della dose di indacaterolo non aumenta il rischio di eventi avversi cardiocerebrovascolari: la differenza indacaterolo-placebo infatti non è statisticamente significativa.

sente nella maggior parte degli studi con indacaterolo: fino al 90% dei pazienti reclutati in questi studi ha almeno una comorbilità.

Questo è particolarmente rilevante se si considera che la più frequente causa di morte nei pazienti con BPCO non è respiratoria, e che sono particolarmente frequenti le cause cardiovascolari¹⁸. Di fatto l'alterazione della funzione respiratoria di per sé è un fattore di rischio per patologia cardiovascolare: una riduzione del 10% di FEV₁ aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare

del 28%, un valore di rischio simile a quello dell'ipercolesterolemia.

E' perciò importante, in termini di sicurezza, che la frequenza di eventi avversi di natura cardiovascolare registrati con indacaterolo sia sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo e simile a quella di farmaci della stessa classe farmacologica¹⁹ (Tabella 1).

Da questi dati emerge l'importanza della broncodilatazione per le rilevanze cliniche che essa comporta sulla qualità di vita, sintomi, stato di salute del paziente. Personalizzare la terapia non vuol dire per forza fenotipizzare, ma vuol dire rispondere ai bisogni specifici della persona/paziente con BPCO. **La broncodilatazione è il cardine della terapia farmacologica della BPCO:** essa risponde ad aspetti fondamentali non solo fisiopatologici, ma clinici, in conseguenza degli effetti che ha sulle alterazioni meccaniche della BPCO. **Indacaterolo, il più recente broncodilatatore a lunga durata d'azione è efficace nel miglioramento non solo della funzionalità respiratoria, ma anche di parametri clinici fondamentali quali sintomi, tolleranza allo sforzo, riduzione delle riacutizzazioni e qualità della vita.**



Bibliografia

1. Linee Guida GOLD 2010. www.goldcopd.it.
2. Celli B, ZuWallack R, Wang S, et al. *Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes*. Chest 2003;124:1743-1748.
3. Mahler DA. *Impacting lifestyle: real world benefits of tiotropium in COPD*. Eur Respir REV 2004; 13(89):45-49.
4. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. *Efficacy of new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD*. Thorax 2010; 65:473-479.
5. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. *Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD*. Eur Respir J 2011; 38:797-803.
6. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al. *Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: placebo controlled blinded comparison with tiotropium*. Respirology 2010; 11:135.
7. Beier J, Beeh K-M, Brookman G, et al. *Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD*. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22:492-7.
8. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al. *Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD*. Respir Med 2011; 105:1030-1036.
9. Rossi A, Centanni S, Cerveri I, et al. *Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium*. Respir Med 2012; 106:84-90.
10. Mahler DA, D'Urzo A, Peckitt C, et al. *Combining once-daily bronchodilators in COPD: indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A1591.
11. Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2005; 60:925-931.
12. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2002; 57:847-852.
13. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. *Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Indacaterol Versus Tiotropium*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155-162.
14. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. *Long-term Safety and Efficacy of Indacaterol, a Long-Acting β_2 -Agonist, in Subjects With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled Study*. Chest 2011; 140:68-75.
15. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. *Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison*. Eur Respir J 2011; 37: 373-279.
16. Beeh KM, Beier J. *The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease*. Adv Ther 2010; 27:150-159.
17. Tschumperlin DJ, Shively JD, Kikuchi T, et al. *Mechanical Stress Triggers Selective Release of Fibrotic Mediators from Bronchial Epithelium*. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 28:142-149.
18. Mannino DM, Doherty DE, Sonia AS. *Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Respir Med 2006;100:115-122.
19. Worth H, Chung KF, Felper JM, et al. *Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD*. Respir Med 2011; 105:571-9.