

Terapia di fondo e outcome nel lungo termine della broncopneumopatia cronica ostruttiva con o senza comorbidità: lo studio TORCH

Long term therapy and outcome of chronic obstructive pulmonary disease with or without co-morbidity: the TORCH study

Antonio Sacchetta *

UO Medicina, PO "De Gironcoli", ULSS 7, Conegliano (TV); Referente regionale Veneto FADOI Area Malattie e Infezioni Respiratorie

KEY WORDS

COPD
Mortality
Systemic inflammation
TORCH study

Summary **BACKGROUND** COPD affects over 5% of the adult population, and it is the only major cause of mortality that is increasing worldwide. Patients with COPD don't die usually of respiratory failure: indeed lung cancer and cardiovascular diseases are the leading causes of mortality in patients with mild to moderate COPD. Pulmonary and systemic inflammations are prominent. Inhaled corticosteroids have little effect on the rate of decline of lung function, but they reduce the frequency of exacerbations, especially when combined with an inhaled long-acting beta-agonist. **AIM OF THE STUDY** The combination of the long-acting beta-agonist salmeterol (SM) and the inhaled corticosteroid fluticasone propionate (FP) would reduce mortality among patients with COPD, as compared with usual care. The primary end-point was the time to death from any cause by 3 years. Secondary end-points were the frequency of exacerbations and health status. **PATIENTS AND METHODS** Of 8,554 patients recruited, 6,184 underwent randomization; the mean age was 65 years, and the mean value of postbronchodilator FEV1 was 44% of the predicted value. This double-blind study was conducted in 444 centers of 42 countries. After a 2-week run-in period, eligible patients were randomly assigned to treatment with the combination of SM at a dose of 50 µg and FP at a dose of 500 µg or SM alone at a dose of 50 µg, FP alone at a dose of 500 µg, or placebo, all taken as a dry powder with the use of an inhaler bid for 3 years. **RESULTS** There were 875 deaths within 3 years after randomization. The proportions of deaths from any cause at 3 years were 12.6% in the combination therapy group, 15.2% in the placebo group, 13.5% in the SM group, and 16.0% in the FP group. The absolute risk reduction for death in the combination-therapy group as compared with the placebo group was 2.6%, and the hazard ratio was 0.825 (95% confidence interval [CI], 0.681 to 1.002; $p = 0.052$), corresponding to a reduction in the risk of death at any time in the 3 years of 17.5% (95% CI, -0.2 to 31.9). **DISCUSSION** In this trial, the reduction in mortality from any cause did not meet the level of statistical significance ($p = 0.052$), but the treatment with the combination regimen resulted in significantly fewer exacerbations and improved health status and lung function, as compared with placebo. Mortality could be influenced mainly by factors unresponsive to the study drugs, or it is possible that this study was underpowered to detect this effect. There was also a high withdrawal rate, which was highest among patients in the placebo group. **CONCLUSIONS** Even though $p = 0.052$ is not statistically significant, 126 deaths for every 1,000 treated in the combination-therapy group, after 3 years, instead of 152 in the placebo group, is anyway an important result? Further investigation is needed in future large, prospective trials.

* Corrispondenza:

Antonio Sacchetta, UO Medicina, PO De Gironcoli,
ULSS 7, via D. Manin 110, 31015 Conegliano (TV),
e-mail: antonio.sacchetta@ulss7.it

Introduzione

Nelle linee guida sia dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) del 2004 [1] sia del-

la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) del 2005 [2], la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è definita «una malattia prevenibile e trattabile caratterizzata da limitazione del flusso aereo che non è pienamente reversibile e che può avere effetti sistemici. La limitazione del flusso aereo è di solito sia progressiva sia associata a una risposta infiammatoria anormale dei polmoni a particelle nocive (in particolar modo al fumo di sigaretta) o a gas» (Fig. 1) [3].

Se come obiettivi della terapia ci proponiamo di prevenire la progressione della malattia, migliorare i sintomi, la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute, prevenire e curare le riacutizzazioni, prevenire e trattare le complicanze, minimizzare gli effetti collaterali della terapia e ridurre la mortalità, le acquisizioni degli ultimi studi ci consentono di definire alcuni standard.

Innanzitutto la BPCO ha una componente infiammatoria sistemica che, seppur dibattuta nella radicalizzazione che alcuni autori ne fanno [4], riveste un ruolo importante, come dimostra il rapporto tra riacutizzazioni e mortalità [5].

Recentemente una task force dell'ATS/ERS [6] ha precisato, a scopi di studio e quindi in vista dell'applicazione clinica, gli strumenti per misurare gli outcome clinici nei pazienti con BPCO. Tra questi vengono evidenziati i marcatori biologici, i parametri spirometrici, le misure del beneficio sintomatico, come la valutazione della dispnea, il livello di attività fisica e la qualità di vita, nonché la valutazione economica del peso della malattia, le sue riacutizzazioni, la cosiddetta differenza minima clinicamente rilevante e anche la mortalità. Sì, perché questo, che è l'end-point più robusto, costituisce soprattutto qui una sfida, tenuto conto che dal 1965 al 1998 negli Stati Uniti la mortalità per infarto

si è ridotta del 64%, mentre quella per BPCO è aumentata del 163%; inoltre, dal 1970 al 2000 l'aspettativa di vita è aumentata del 6%, e quella cardiovascolare del 3,9%, mentre per gli ammalati di BPCO è diminuita, anche se di una frazione percentuale [7], tanto da far prevedere che la BPCO sarà la terza causa di morte nel mondo nel 2020 [8].

Gli interventi che hanno dimostrato di ridurre la mortalità nella BPCO comprendono: l'ossigenoterapia, somministrata per almeno 16 ore al dì, in coloro che sono ipossiemici [9, 10]; la chirurgia di riduzione del volume polmonare, in un gruppo selezionato di pazienti con enfisema prevalente ai lobi superiori, che non migliorano dopo riabilitazione; la sospensione del fumo [11]. Il *Lung Health Study* [12] inoltre ha dimostrato che pazienti con BPCO asintomatica agli stadi iniziali, che avevano partecipato a un programma di cessazione del fumo, presentavano, in un follow-up di 14,5 anni, un rischio minore di mortalità per tutte le cause rispetto al controllo [13].

Gli studi che hanno valutato l'impatto della terapia farmacologica sulla mortalità sono veramente rari. Una metanalisi [14] di sette grandi trial randomizzati che hanno confrontato gli steroidi inalatori (ICS) con placebo ha offerto una ragionevole evidenza che gli ICS possano ridurre la mortalità totale (del 27% vs placebo in 4 anni) nei pazienti con BPCO.

Il beneficio degli ICS sulla sopravvivenza nella BPCO è nello stesso ordine di grandezza di quello di una statina nella malattia coronarica, per esempio la simvastatina nello studio 4S [15].

Oltre alla metanalisi citata, altri studi con ampia casistica hanno suggerito che l'associazione ICS/ β 2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) possa avere un effetto bene-

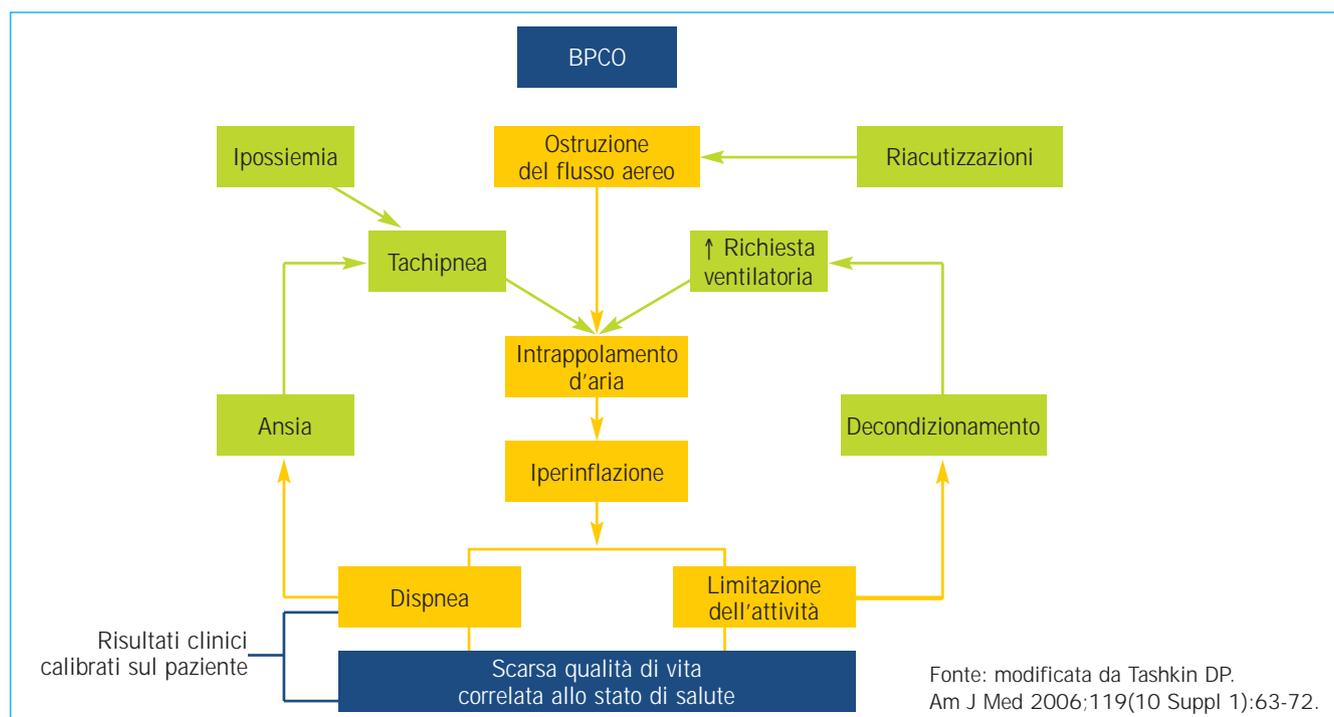


Figura 1 Limitazione del flusso aereo

Tabella 1 Azione dell'associazione salmeterolo 50 µg e fluticasone propionato 500 µg bid (SALM/FP 50/500) nella BPCO su ogni causa di mortalità nei 3 anni di studio

Analisi	HR SALM/FP 50/500 vs placebo	IC al 95%	p
Log rank corretto	0,825	0,681-1,002	0,052
Log rank non corretto	0,820	0,677-0,993	0,041*
Rischio proporzionale di Cox	0,811	0,670-0,982	0,031

* Deve essere confrontato con un livello statisticamente significativo di 0,04 a causa dell'analisi *ad interim*.

Legenda: HR = *hazard ratio*; IC = intervallo di confidenza.

fico sulla mortalità maggiore di quello riscontrato con gli ICS o i LABA da soli [16,17], ma, vista la difficoltà di interpretare dati retrospettivi, sono necessari trial randomizzati controllati.

Lo studio TORCH: obiettivi e metodi

Ecco allora lo studio TORCH (*TOWards a Revolution in COPD Health*) [18].

Partendo dall'analisi *post hoc* dello studio ISOLDE [19], che aveva valutato l'impatto del fluticasone sul volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) di pazienti con BPCO moderato-severa, si evinceva un effetto sulla mortalità [20]. Di qui il progetto di uno studio della durata di 3 anni, che ha coinvolto 444 centri in 42 Paesi, su 6.184 pazienti affetti da BPCO da moderata a grave, di cui 6.112 nell'analisi di efficacia.

I principali criteri di inclusione erano [21]: età compresa fra 40 e 80 anni; abitudine al fumo, attuale o pregressa, con un numero di pacchetti/anno ≥ 10 ; FEV1 $\leq 60\%$ del teorico, con una reversibilità $\leq 10\%$ nel FEV1 teorico; rapporto FEV1/capacità vitale forzata (FVC) $\leq 70\%$; storia accertata di BPCO secondo la definizione dell'ATS/ERS [1].

I principali criteri di esclusione erano: diagnosi di asma o altra patologia respiratoria diversa da BPCO in corso; radiografia del torace indicante una diagnosi diversa da BPCO; precedenti interventi di riduzione chirurgica del volume polmonare o trapianto di polmone; necessità di una terapia a lungo termine con ossigeno all'inizio dello studio; terapia in corso con corticosteroidi orali a lungo termine; patologie gravi e non controllate, potenzialmente in grado di interferire con lo studio e/o causare il decesso nei 3 anni di durata dello studio.

Sono quindi stati creati quattro gruppi, somministrando placebo (1.524 pazienti), fluticasone propionato (FP) 500 µg 2 volte al giorno (bid) (1.534), salmeterolo (SALM) 50 µg bid (1.521) o l'associazione dei due principi attivi, a pari dose di quella utilizzata per i bracci dei singoli componenti (1.533), dopo 2 settimane di run-in.

L'obiettivo primario era quello di valutare l'effetto dell'associazione SALM/FP 50/500 vs placebo sulla mortalità per tutte le cause nel corso di 3 anni in pazienti affetti da BPCO di grado moderato-grave. Gli obiettivi secondari comprendevano l'effetto di SALM/FP 50/500 sul tasso di riacutizzazioni di grado moderato e grave, sullo stato di salute,

secondo il punteggio della qualità di vita misurata con il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), e sui parametri di funzionalità respiratoria.

Risultati

L'utilizzo di SALM/FP 50/500 ha ridotto del 17,5%, rispetto al placebo, il rischio relativo di morte in qualunque momento nei 3 anni dello studio ($p = 0,052$, al limite della significatività) (Tab. 1).

È stata osservata, inoltre, una tendenza significativa alla riduzione dei decessi correlati alla BPCO associata a SALM/FP 50/500 (4,7%) rispetto al placebo (6,0%) (*hazard ratio*, HR: 0,78; intervallo di confidenza, IC, al 95%: 0,57-1,06; $p = 0,107$). SALM 50 µg bid e FP 500 µg bid non hanno esercitato un'azione significativamente differente da quella del placebo (SALM HR: 0,879; IC al 95%: 0,729-1,061; FP HR: 1,060; IC al 95%: 0,886-1,268). Non sono state riscontrate interazioni significative considerando FEV1 basale ($< 30\%$, 30-50%, $\geq 50\%$ del teorico), tabagismo, età, indice di massa corporea o sesso di appartenenza ($p \geq 0,12$).

Le riacutizzazioni sono state considerate moderate se trattate con antibiotici e/o corticosteroidi sistemici, gravi se è stata necessaria l'ospedalizzazione. Durante lo studio, sono state registrate oltre 13.000 riacutizzazioni. La proporzione di esacerbazioni moderate-gravi per anno è stata pari a 0,85 per SALM/FP 50/500, a 0,93 per FP, a 0,97 per SALM e a 1,13 per il placebo. La percentuale di esacerbazioni moderate-gravi si è ridotta del 25% nel gruppo trattato con SALM/FP 50/500 rispetto al gruppo che ha assunto il placebo ($p < 0,001$) (Tab. 2).

I punteggi della qualità di vita misurata con il SGRQ, valutato in 4.951 dei 6.112 soggetti inclusi nello studio TORCH, sono stati analizzati come differenze medie nel corso dei 3 anni dello studio. Le variazioni medie corrette rilevate dal basale alla settimana 156 sono state: SALM/FP 50/500 -3,1; FP -1,8; SALM -0,8; placebo 0,2. SALM/FP 50/500 ha migliorato in modo statisticamente significativo la qualità di vita rispetto al placebo secondo la valutazione del SGRQ ($p < 0,001$).

La probabilità di insorgenza di polmoniti a 3 anni, come evento indesiderato, è stata del 19,6% per SALM/FP 50/500 e del 12,3% per il placebo ($p < 0,001$). Tuttavia, il numero dei decessi per polmonite durante il trattamento

Tabella 2 Azione dell'associazione SALM/FP 50/500 sulle riacutizzazioni nella BPCO nel corso dei 3 anni di studio

	Differenza di trattamento		
	SALM/FP 50/500 vs placebo (IC al 95%)	SALM/FP 50/500 vs SALM (IC al 95%)	SALM/FP 50/500 vs FP (IC al 95%)
Rapporto fra incidenza di riacutizzazioni moderate-gravi	0,75 (0,69-0,81) (p < 0,001)	0,88 (0,81-0,95) (p = 0,002)	0,91 (0,84-0,99) (p = 0,024)

è risultato sovrapponibile (SALM/FP 50/500 N = 8; placebo N = 7) e non sono state riscontrate differenze nel numero totale di infezioni delle vie respiratorie inferiori.

L'incidenza complessiva degli eventi indesiderati è risultata simile tra i gruppi. Non è stato osservato alcun aumento degli eventi indesiderati a livello cardiaco, oculare o dell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale. Sono state riscontrate differenze non significative per quanto riguarda la probabilità di eventi di fratture ossee o fratture non traumatiche tra i gruppi SALM/FP 50/500 e placebo.

Discussione e conclusioni

Che l'end-point primario sia stato solo sfiorato è verosimilmente dovuto a una ridotta potenza statistica dello studio, spiegabile, tra l'altro, con l'uscita dal medesimo di un numero significativo di soggetti nel braccio placebo. Il suo valore risiede proprio nell'aver affrontato una sfida – la riduzione della mortalità per tutte le cause – nella quale intervengono fattori assai diversi. Come si suol dire... e scrivere: ulteriori studi prospettici sono necessari. Se, però, leggiamo i numeri da un altro punto di vista, quello del paziente, possiamo affermare che al termine dei 3 anni erano morti 126 pazienti ogni 1.000 trattati con l'associazione SALM/FP 50/500, mentre erano 152 quelli del gruppo placebo.

In conclusione, se la BPCO è una malattia del polmone caratterizzata da un'inadeguata/eccessiva risposta infiammatoria (soprattutto) al fumo di sigaretta, non limitata al polmone, con importanti conseguenze cliniche sull'atrofia/disfunzione muscoloscheletrica e sulla patologia cardiovascolare, il trattamento dell'infiammazione polmonare può ridurre l'infiammazione sistemica e, potenzialmente, influenzare importanti esiti clinici come la mortalità.

Conflitto d'interesse

L'autore dichiara che non esistono conflitti di interesse di ordine economico o di altro tipo.

Bibliografia

[1] Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6): 932-46.

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. NHLBI/WHO Workshop Report 2005. www.goldcopd.com (Accessed November 2, 2007).

[3] Tashkin DP. The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: how long-term studies contribute to our understanding. *Am J Med* 2006;119(10 Suppl 1):63-72.

[4] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370(9589):797-9.

[5] Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-31.

[6] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2):416-69.

[7] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294(10):1255-9.

[8] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.

[9] Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.

[10] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.

[11] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21): 2059-73.

[12] Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26): 1902-9.

[13] Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):333-9.

[14] Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol* 2005;11(6):603-7.

[15] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.

- [16] Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. *Respir Med* 2006;100(4):595-609.
- [17] Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003;2(1):67-74.
- [18] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8):775-89.
- [19] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245):1297-303.
- [20] Waterhouse JC, Fishwick D, Burge PS, et al. What caused death in the ISOLDE study? *Eur Respir J* 1999;14(Suppl 30):387S.
- [21] Vestbo J; TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24(2):206-10.