

Sospensione del trattamento come outcome nello studio ISOLDE sulla BPCO*

Peter M. A. Calverley, MD; Sally Spencer, BSc; Lisa Willits, PhD, MSc;
P. Sherwood Burge, MD; Paul W. Jones, MD;
a nome dell'ISOLDE Study Group

Obiettivi: Indagare i determinanti della sospensione del trattamento e gli effetti di ciò sugli esiti del trattamento con steroidi inalatori nei pazienti con BPCO.

Disegno: Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo.

Soggetti: 751 pazienti con BPCO stabile definita clinicamente e sulla base di un valore di FEV₁ post-broncodilatatore $\geq 0,8L$ e $< 85\%$ del valore teorico, di un rapporto FEV₁/FVC $< 70\%$, e di una variazione del FEV₁ post-broncodilatatore $< 10\%$ del teorico.

Trattamento: Assegnazione randomizzata di 500 mcg di Fluticasone propionato (FP) bid per via inalatoria assunto mediante camera di espansione o placebo. Il trattamento è proseguito per tre anni o fino a quando il paziente ha sospeso il follow-up.

Misure e risultati: Il FEV₁ post-broncodilatatore è stato misurato in tre occasioni prima della randomizzazione e, successivamente, ogni tre mesi. Lo stato di salute è stato valutato mediante il questionario specifico St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) e la forma ridotta a 36 domande (SF-36) in condizioni basali e ogni sei mesi. 339 pazienti hanno sospeso il trattamento, 156 dei quali avevano usato FP. La prescrizione di frequenti cicli di steroidi orali (prednisolone) è stata, così come previsto dal protocollo, la causa più frequente della sospensione (69 pazienti del gruppo FP e 93 del gruppo placebo hanno sospeso a causa di sintomi respiratori). Ciò spiega il più significativo drop-out osservato nel gruppo placebo, specie quando il FEV₁ era $\leq 50\%$ del valore teorico. I pazienti che hanno sospeso il trattamento mostravano un declino dello stato di salute significativamente più rapido, sulla base sia del SGRQ che del SF-36 ($p < 0,001$). I pazienti del gruppo placebo che hanno sospeso mostravano un più rapido declino del FEV₁ e più frequenti esacerbazioni rispetto ai soggetti del gruppo FP. Il valore di FEV₁ era più basso in coloro che avevano sospeso rispetto ai pazienti che avevano completato lo studio pur avendo assunto placebo, ma questa differenza non era presente nei soggetti che avevano assunto FP.

Conclusioni: I pazienti che hanno sospeso durante il follow-up erano quelli con il più rapido declino dello stato di salute e del FEV₁. La perdita di questi soggetti per l'analisi finale può ridurre la potenza dello studio nel raggiungere l'end point primario.

(*CHEST Edizione Italiana* 2003; 4:52-58)

Parole chiave: BPCO; riacutizzazione; fluticasone propionato; sospensione

Abbreviazioni: FP = fluticasone propionato; ISOLDE = Inhaled Steroids in Obstructive Lung Diseases; SF-36 = questionario modificato a 36 domande; SGRQ = St. George Respiratory Questionnaire

Nella maggioranza degli ambiti della medicina respiratoria, il trattamento terapeutico si basa sui risultati di accurati studi controllati e randomizzati. Nel caso dell'asma bronchiale, brevi periodi di follow-up sono sufficienti per valutare gli effetti della

maggior parte dei principi attivi, compresi quelli che modificano la storia naturale della malattia.^{1,2} Gli studi clinici durano di solito 3-12 mesi: oltre agli indicatori convenzionali come la variazione della funzione respiratoria, i sintomi, o lo stato di salute, vie-

*Dall'University Hospital Aintree (Dr. Calverley), Liverpool; St. George's Hospital Medical School (Ms. Spencer e Dr. Jones), London; Heartlands Hospital NHS Trust (Dr. Burge), Birmingham; and GlaxoSmithKline (Dr. Willits), Stockley Park, UK.

I Dr. Calverley, Burge e Jones, e Ms. Spencer erano tutti ricercatori indipendenti dello studio ISOLDE dal quale è derivato questo lavoro scientifico. Lo studio è stato finanziato da un contributo di GlaxoSmithKline. Ms. Willits è una statistica che collabora per Glaxo-SmithKline. I ricercatori hanno goduto di accesso illimitato ai dati e hanno definito l'analisi relativa mediante lo studio.

Manoscritto ricevuto il 17 settembre 2002; revisione accettata il 14 aprile 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Peter M. A. Calverley, MD, Department of Medicine, The University Hospital Aintree, Clinical Sciences Centre, Longmoor Lane, Liverpool L9 7AL, United Kingdom; e-mail: pmacal@liverpool.ac.uk

(*CHEST* 2003; 124:1350-1356)

ne riportato anche il numero dei pazienti che hanno sospeso il follow-up e le cause di ciò.^{3,4} Tali informazioni forniscono ulteriori informazioni utili per valutare l'efficacia e l'accettabilità del trattamento.

La valutazione della terapia nei soggetti con BPCO di solito richiede molto più tempo, nonostante che sostanze come i β -adrenergici a lunga durata d'azione per via inalatoria siano in grado di modificare lo stato di salute già dopo 16 settimane.⁵ Le variazioni della progressione della malattia e, in modo particolare, del declino del FEV₁ sono difficili da definire e dovrebbero essere monitorate per almeno 3 anni. C'è sufficiente consenso nel ritenere che ciò sia effettivamente difficile da raggiungere in meno di tre anni, il tempo minimo cioè scelto in una serie di studi condotti con steroidi inalatori.⁶⁻⁹ Il far durare un follow-up più di tre anni pone molti problemi, dato che la BPCO è caratterizzata da molte riacutizzazioni che possono portare al ritiro dallo studio. Il ritiro a causa di esacerbazione rappresenta un problema particolare quando si studiano gli steroidi inalatori dato che il ricorso a cicli di steroidi orali è il mezzo più veloce ed efficace per risolvere la riacutizzazione stessa.^{10,11} quando ciò avviene con frequenza gli esiti dello studio possono risultare condizionati.

Il ritiro del paziente non rappresenta un problema quando i soggetti sono studiati precocemente, quando cioè le riacutizzazioni sono infrequenti.^{6,7} Lo studio ISOLDE ha reclutato pazienti con malattia stabilizzata. Per dimostrare l'effetto del trattamento era comunque importante trattenere i pazienti nello studio il più a lungo possibile. I risultati dell'analisi intention-to-treat sono stati riportati.⁸ Nel presente articolo abbiamo esaminato le caratteristiche di quei pazienti che hanno sospeso lo studio e gli effetti di ciò sullo studio. Riteniamo che tali dati siano di utilità per ulteriori studi su pazienti di gravità equivalente, nei quali il comportamento dei soggetti durante un follow-up di lunga durata possa essere differente in virtù della loro gravità clinica.

MATERIALI E METODI

Soggetti

I dettagli sul disegno dello studio e sul reclutamento dei soggetti sono già stati descritti in altra sede.⁸ Tutti i pazienti avevano diagnosi di BPCO non asmatica ed erano in fase stabile,^{12,13} erano di età compresa fra 45 e 75 anni, e avevano una storia di fumo, attuale o pregressa. In condizioni di base, il FEV₁ post-broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg) era $\geq 0,8$ L e $< 85\%$ del predetto, il rapporto FEV₁/FVC era $< 70\%$, e la variazione di FEV₁ dopo salbutamolo era $< 10\%$ del predetto. Pazienti con diagnosi clinica di asma, o che richiedevano un qualsiasi trattamento con anti-infiammatori o con β -bloccanti, soggetti con una aspettativa di vita < 5 anni per patologie concomitanti, e quei soggetti che alla visita pre-studio non rientravano negli standard dichiarati spirometrici sono stati esclusi. Erano permessi cortico-

steroidi topici oculari e nasali, così come le metilxantine, e i broncodilatatori a lunga durata di azione per via inalatoria. A tutti i soggetti era consentito l'uso di salbutamolo 200 mcg e di ipratropio bromuro 80 mcg durante lo studio. Il protocollo è stato approvato dai comitati etici dei singoli Centri partecipanti e tutti i soggetti avevano fornito il loro consenso scritto.

Misure spirometriche (FEV₁ e FVC)

Le misure sono state effettuate nella medesima fascia oraria in tutti i soggetti. I broncodilatatori a breve durata di azione erano stati sospesi da almeno 4 ore, quelli a lunga durata di azione da almeno 12 ore, i prodotti contenenti caffeina da almeno 4 ore, il fumo da almeno 2 ore, e i pasti abbondanti da almeno 1 ora prima dell'esame. I soggetti sono stati valutati in posizione seduta dopo 15' di riposo. La spirometria è stata effettuata prima della broncodilatazione e 30' dopo l'assunzione di ipratropio bromuro 80 mcg e salbutamolo 400 mcg.

Misure dello stato di salute

Il St. Gorge Respiratory Questionnaire (SGRQ) è un questionario autosomministrato specifico per le malattie respiratorie.¹⁴ È composto da 50 domande dalle quali prendono origine tre indici calcolati: sintomi (difficoltà legata a sintomi respiratori specifici); attività (attività fisica che causa mancanza di respiro o che da quest'ultima risulta limitata); impatto (effetti sociali e psicologici della malattia). Il SGRQ ha una scala da 0 a 100, dove 0 indica il massimo benessere e 100 il più basso livello di benessere. Una variazione di 4 punti è indicativa di una variazione clinicamente significativa dello stato di salute;^{15,16} un incremento del punteggio indica un peggioramento dello stato di salute. Il SGRQ è stato dimostrato essere uno strumento indicativo sia del peggioramento dello stato di salute in soggetti con limitazione cronica al flusso aereo, che della risposta alla terapia.^{5,14,17}

Lo stato generale di salute è stato valutato mediante il SF-36, un indicatore più generico.¹⁸ È un questionario che contiene 36 domande e che copre otto aspetti della salute: funzione fisica, limitazione fisica, limitazione mentale, funzione sociale, salute mentale, dolore, energia/vitalità, percezione della salute. Due componenti globali (fisica e mentale) possono essere inoltre calcolate differenziando diversamente le scale. Le scale del SF-36 sono misurate in percentuale di peggioramento, con 0 che rappresenta il punto peggiore e 100 quello migliore della salute. Con tale scala, la riduzione del punteggio indica il peggioramento generale dello stato di salute. La sua affidabilità è stata ampiamente dimostrata.¹⁹

Altre misure basali

La storia di fumo è stata valutata mediante misurazione del monossido di carbonio espirato e il dosaggio urinario della cotinina. Erano definiti fumatori i fumatori correnti o quelli con livelli urinari di cotinina > 40 ng/ml. Ex-fumatori erano considerati quelli che avevano sospeso il fumo e avevano livelli di cotinina < 40 ng/ml. Il transfer dei gas è stato misurato usando il metodo del respiro singolo. Il prick test col diluente di controllo (istamina 10%) e gli estratti allergenici di *Dermatophagoides pt.*, forfora di gatto, pollini e *aspergillus fumigatus*, sono stati letti dopo 15'. Sono stati misurati i diametri massimi dei ponfi, ed è stata definita la presenza di atopica in presenza di un ponfo > 3 mm ad almeno un allergene (vs il controllo).

Protocollo

Dopo un periodo di wash-out di 8 settimane finalizzato all'ottenimento della stabilità clinica e alla conferma in tre diverse

occasioni dei valori della spirometria post-broncodilatatore, i soggetti effettuavano un trattamento con steroidi orali (0,6 mg/kg/di) di 2 settimane prima di iniziare il protocollo triennale. Il trattamento era randomizzato fra 500 mcg di fluticasone propionato (FP) o un placebo indistinguibile bid mediante spray pre-dosato MDI con camera di espansione Volumatic (Allen & Ham-bury; Greenford, Middlesex, UK). I pazienti erano seguiti ogni tre mesi con registrazione della spirometria, associando un'accurata valutazione dei sintomi e delle eventuali riacutizzazioni.

Criteria per la sospensione

I soggetti potevano ritirarsi quando volevano, a discrezione loro o del loro medico. I motivi del ritiro erano catalogati o come di natura respiratoria collegati alla BPCO, o correlati a problemi medici diversi o sociali. I soggetti trattati dal medico di famiglia con ≥ 3 cicli di steroidi orali nel trimestre dovevano sospendere lo studio per protocol, e venivano indirizzati alla terapia in aperto con steroidi inalatori: non veniva effettuato in tali casi alcun ulteriore follow-up.

Analisi dei dati

Sono stati considerati completi per lo studio solo i soggetti per i quali era disponibile un follow-up di 3 anni dalla data di randomizzazione. Il *t* di Student è stato impiegato per confrontare le differenze medie fra i due gruppi di trattamento. Il confronto fra i tempi per l'uscita dallo studio è stato effettuato mediante Kaplan-Maier. Il test di Fischer ha confrontato le sospensioni dei trattamenti sulla base del FEV₁ basale. Un modello gerarchico a coefficienti casuali descritto altrove⁸ è stato impiegato per determinare il grado di variazione di FEV₁ e dello stato di salute dei pazienti che hanno completato lo studio e di quelli che lo hanno sospeso. Salvo altre indicazioni, i dati sono stati espressi come medie (SD). I valori basali di FEV₁ sono dati dalla media dei valori misurati dopo 4 e 8 settimane di run-in. I test erano a due code, con un livello di significatività del 15% di cui tenere conto nei confronti multipli.

Demografia e caratteristiche basali

Tali caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. All'inizio dello studio, non erano evidenti differenze significative in termini di sesso, atopia e abitudine tabagica fra i due gruppi: comunque, risultava significativamente maggiore il ricorso agli steroidi inalatori prima dell'inizio del protocollo nei pazienti del gruppo placebo e che sono usciti dallo studio. Il FEV₁ basale non differiva nei soggetti che avevano continuato o sospeso lo studio e che avevano assunto FP, ma era più basso in coloro che avevano sospeso e avevano preso il placebo. Ciò è risultato significativo al 5%, pur non raggiungendo i criteri di significatività statistica prestabiliti.

Cause e tempo della sospensione

Dei 751 pazienti randomizzati, 402 hanno completato con successo il follow-up di 3 anni, e 220 di costoro avevano ricevuto FP. Le motivazioni più frequenti di sospensione dallo studio sono stati eventi di natura respiratoria ($n = 69$ nel gruppo FP e $n = 93$ nel gruppo placebo), prevalentemente rappresentati dalle riacutizzazioni (così come definite nel protocollo). Trentacinque pazienti hanno sospeso per motivo cardiaco e 30 soggetti per motivo oncologico. Quarantanove pazienti hanno ammesso di non aver assunto alcun farmaco previsto dal protocollo o non sono tornati al follow-up. I restanti hanno sospeso per una serie di motivi diversi, individuali o sociali.

Tabella 1—Dati demografici e caratteristiche basali*

Caratteristiche	FP (n = 376)		Placebo (n = 375)	
	Completato 3 anni (n = 220)	Sospeso prima di 3 anni (n = 156)	Completato 3 anni (n = 182)	Sospeso prima di 3 anni (n = 193)
Età, anni	63,2 (6,8)	64,5 (7,5)	62,8 (7,1)	64,6 (7,0)
Maschi, %	75	76	71	77
Atopia, %	26	29	24	24
Fumatori, %	34	40	38	40
Ex fumatori, %	46	47	46	46
N. pacchetti/anno	44,4 (28,8)	44,3 (31,2)	42,7 (31,2)	45,0 (36,7)
TLCO, mmol/min/kPa	4,95 (2,08)	4,62 (2,04)	5,28 (2,14)	4,38 (2,03)
KCO, mmol/min/KPa/L	1,02 (0,64)	0,98 (0,66)	1,08 (0,50)	0,90 (0,48)
Precedente uso regolare di steroidi inal., %	52	50	50†	64†
FEV ₁ basale post-broncodil., L	1,42 (0,47)	1,43 (0,48)	1,47 (0,50)	1,34 (0,47)
FEV ₁ basale % predetto, L post-broncodil. FEV ₁ , L	49,8 (14,9)	51,3 (15,1)	52,0 (14,6)	48,2 (15,4)

*I dati sono espressi come medie (SD), se non altrimenti specificato. TLCO = capacità di diffusione; KCO = coefficiente di diffusione. † $p < 0,01$ fra gruppi (Fisher exact test).

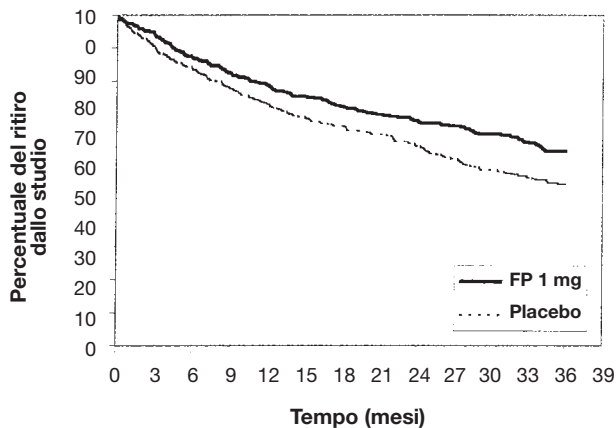


FIGURA 1. Curve Kaplan-Maier del numero di pazienti rimasti nello studio sia nel gruppo placebo che nel gruppo FP, e tempo di permanenza prima del ritiro per qualsiasi causa

Non c'era differenza nei due gruppi in termini di frequenza delle sospensioni per motivo non-respiratorio ($p > 0,5$). Il tempo per la sospensione per qualsiasi causa nel gruppo placebo e nel gruppo FP è rappresentato nella Figura 1. L'andamento delle sospensioni durante lo studio è stato costante. A tutti i tempi di controllo si sono ritirati più pazienti che assumevano placebo. Durante FP, il numero medio di esacerbazioni è stato 0,99/anno, indipendentemente dall'eventuale successiva sospensione. Fra quelli del gruppo placebo la media era di 1,05/anno, ma di 1,69/anno fra coloro che non hanno completato lo studio ($p < 0,02$).

Spirometria e sospensione

La popolazione in studio è stata separata in due gruppi sulla base di un $FEV_1 < 50\%$ del predetto

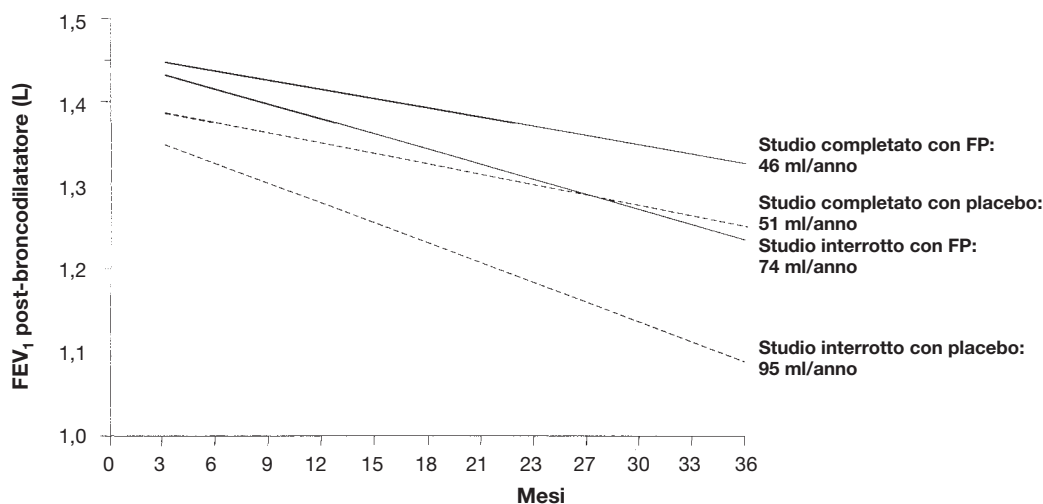


FIGURA 2. Andamento medio della variazione del FEV_1 post-broncodilatatore nei 3 anni dello studio nei pazienti che si sono ritirati ed in quelli che hanno completato, sia nel gruppo placebo che nel gruppo FP.

(ATS, stadio 3). Nei pazienti con FEV_1 più elevato, il numero di coloro che hanno completato e che hanno sospeso lo studio era simile quando il FEV_1 era $> 50\%$ del teorico, col 46% di tutte le sospensioni. Quando il FEV_1 era $< 50\%$ del predetto, c'era una chiara differenza fra i due trattamenti, con un numero significativamente maggiore di sospensioni nel gruppo placebo rispetto al gruppo FP (rispettivamente 57% vs 38%; $p=0,0002$). Le cause della sospensione erano simili nei due gruppi come percentuale di tutte le cause registrate, ma i termini assoluti erano inferiori nel gruppo FP.

Il declino del FEV_1 è rappresentato nella Figura 2. L'effetto del trattamento su tale indice è risultato uguale in coloro che hanno completato e coloro che hanno sospeso lo studio (Tabella 2, Figura 2); coloro che hanno completato lo studio hanno comunque manifestato un declino del FEV_1 di minor entità, indipendentemente dal trattamento effettuato ($p < 0,02$).

Stato di salute e sospensione

In condizioni basali i dati relativi al SGRQ e al SF-36 erano simili per tutti i domini, indipendentemente dall'eventuale successivo ritiro dal protocollo. L'andamento del declino dello stato di salute osservato in coloro del gruppo FP che hanno sospeso era uguale a quello osservato nei pazienti del gruppo placebo che hanno completato lo studio (Tabella 2). Per converso, il peggioramento del SGRQ in termini globali, dei sintomi e dell'impatto dei soggetti del gruppo placebo che hanno interrotto è risultato maggiore di quello osservato in chi ha assunto placebo ma ha completato lo studio, o dei soggetti trattati con FP ($p < 0,01$). Lo score totale del SGRQ dei soggetti del gruppo placebo che hanno sospeso lo studio è risultato 6,74 U/anno, equivalente ad un

Tabella 2—Deterioramento del FEV₁ post-broncodilatatore e dello stato di salute*

Variabili	FP			Placebo		
	Completato (n = 211)	Sospeso (n = 107)	Valore di p	Completato (n = 175)	Sospeso (n = 123)	Valore di p
FEV ₁ post-broncodil.	46 mL/anno (n = 220)	74 mL/anno (n = 119)	< 0,02	51 mL/anno (n = 181)	95 mL/anno (n = 144)	< 0,02
SGRQ totale	2,00	2,79	0,4	2,65	6,74	0,0001
SGRQ sintomi	1,15	0,64	0,6	1,99	4,81	0,009
SGRQ attività	2,04	3,86	0,08	3,06	7,02	0,0001
SGRQ impatti	2,21	2,80	0,6	2,63	7,35	0,0001
SF-36 funzione fisica	-1,81	-2,40	0,6	-2,82	-7,10	0,0001
SF-36 ruolo fisico	-3,23	-3,64	0,9	-4,47	-11,06	0,005
SF-36 dolore	-1,25	-3,55	0,2	-2,31	-2,08	0,8
SF-36 percezione di salute	-2,49	-2,28	0,9	-2,25	-7,10	0,0001
SF-36 energia/vitalità	-1,22	-2,43	0,3	-2,07	-5,59	0,001
SF-36 funzione sociale	-1,22	-2,43	0,3	-2,07	-5,59	0,001
SF-36 ruolo mentale	-4,51	-6,08	0,6	-5,40	-7,82	0,4
SF-36 salute mentale	-0,02	-0,32	0,8	-0,99	-2,78	0,06

*I dati sono espressi in U/anno, se non altrimenti specificato.

deterioramento clinicamente rilevante dello stato di salute ogni 8 mesi (Figura 3). L'andamento della variazione del SF-36 in termini di funzione fisica e percezione di salute dei pazienti del gruppo placebo e che hanno sospeso è risultato maggiore rispetto a quelli degli altri tre gruppi ($p < 0,001$).

DISCUSSIONE

Questo rappresenta il primo studio prospettico sulla BPCO nel quale un gran numero di soggetti non ha completato il follow-up previsto dal protocollo a causa di sospensioni non casuali. Come in altri stu-

di⁶⁻⁹ sugli steroidi inalatori, anche in questa occasione non si è riusciti a dimostrare effetti significativi sulle misure degli outcome primari e sull'andamento del declino del FEV₁. Comunque, coloro che hanno sospeso lo studio avevano un declino più rapido della funzione polmonare e dello stato di salute prima della sospensione. La perdita di questi soggetti è probabile che abbia ridotto la capacità dello studio di dimostrare differenze fra i gruppi e ciò che è emerso va considerato come stima conservativa dell'impatto del trattamento.

Alla randomizzazione non esistevano differenze significative fra i due gruppi a diverso trattamento.

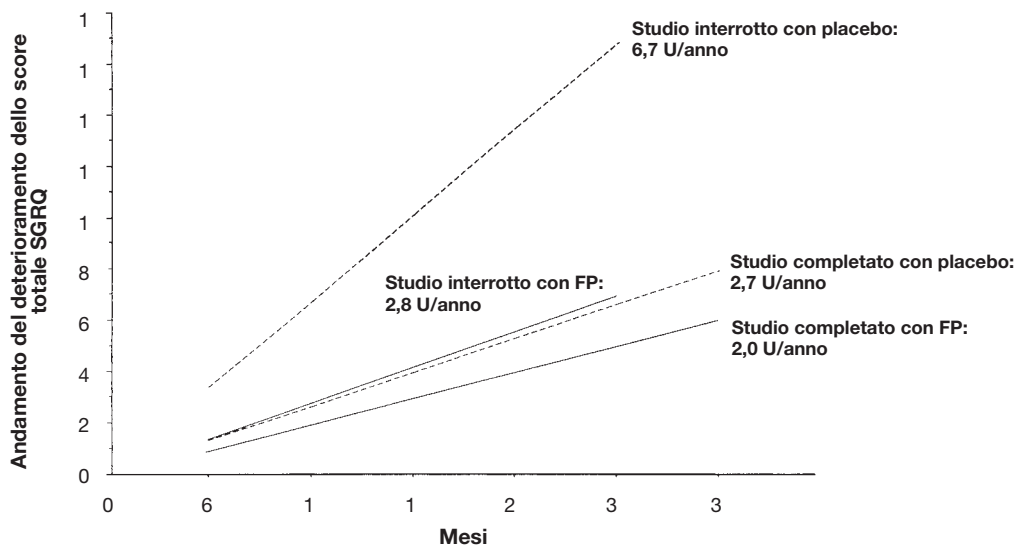


FIGURA 3. Andamento medio della variazione dello score totale di SGRQ nei 3 anni dello studio nei pazienti che si sono ritirati ed in quelli che hanno completato, sia nel gruppo placebo che nel gruppo FP. L'incremento del valore dello score indica un peggioramento dello stato di salute.

Durante lo studio, quasi metà dei soggetti si sono ritirati, principalmente a causa della necessità di cicli ripetuti di steroidi orali. Tale motivo di sospensione è risultato più frequente nei soggetti trattati con placebo e spiega i diversi gradi di dropout nei due gruppi. La divisione dei pazienti in “chi ha completato” e “chi ha sospeso” lo studio suggerisce una spiegazione per i diversi gradi di dropout nel gruppo placebo e in quello FP. I soggetti del gruppo placebo e che hanno sospeso mostravano un valore tendenzialmente più basso di FEV₁ iniziale rispetto a quelli che hanno completato il follow-up di tre anni: ciò non si è dimostrato nel gruppo FP. L'effetto dello steroide inalatorio può essere stato quello di consentire a questi soggetti più compromessi sotto il profilo fisiopatologico di far fronte meglio alle riacutizzazioni e di evitare gli steroidi inalatori. Sebbene i soggetti che già avevano assunto steroidi inalatori prima dello studio non fossero in nessun modo diversi all'inizio dello studio,⁸ era comunque più probabile che essi interrompessero lo studio se randomizzati nel gruppo placebo.²⁰

La gravità della BPCO dimostrata spirometricamente ha inoltre influenzato sia il numero dei ritiri che il numero delle riacutizzazioni. Pazienti con il peggior profilo spirometrico era più facile che sospendessero e che avessero riacutizzazioni, e ciò ha condizionato la capacità del trattamento a dimostrarsi efficace. Pertanto, l'effetto del FP sulle sospensioni per causa respiratoria è stato massimamente evidente nei soggetti con malattia più severa (ATS, livello 3; cioè FEV₁ teorico < 50%), dove 104 soggetti si sono ritirati per motivo respiratorio contro i 54 soggetti fra coloro meno compromessi. Tali dati spiegano la bassa frequenza di riacutizzazioni osservata in altri studi con gli steroidi inalatori,^{6,7} dove il FEV₁ basale era più elevato. La selezione dei soggetti sulla base del valore di FEV₁ post-broncodilatatore è quindi verosimile che sia importante quando la frequenza delle riacutizzazioni rappresenta un outcome primario. Inoltre, i pazienti che sospendevano erano quelli nei quali il FEV₁ era declinato più rapidamente, dando così ulteriore conferma della loro maggior gravità.

Le misurazioni dello stato di salute, sia esso inteso in senso specifico che generico, peggiora nei pazienti con BPCO, e tale variazione è meno marcata in coloro che erano stati trattati con steroidi inalatori.²¹ La nostra analisi indica che una importante conseguenza del trattamento efficace è rappresentata dalla capacità di prevenire il deterioramento dello stato di salute in coloro che avrebbero comunque sospeso. Quindi, la variazione dello stato di salute in coloro che hanno assunto FP e si sono ritirati è risultato simile a quella dei soggetti del gruppo placebo che hanno completato lo studio. Il peggiora-

mento dello stato di salute è risultato andare di pari passo con l'aumento di consumi di risorse sanitarie²² e col numero delle riacutizzazioni.²³ La più alta frequenza media delle riacutizzazioni osservata in chi si è ritirato ed assumeva placebo suggerisce che le riacutizzazioni contribuiscono ad accelerare il deterioramento dello stato di salute, e l'effetto protettivo del FP si evince dal più basso numero di riacutizzazioni osservato in chi aveva assunto tale principio attivo.

L'entità dei ritiri dallo studio potrebbe aver modificato gli outcome dello studio. La perdita dei soggetti col maggior deterioramento del FEV₁ ridurrà la potenza dello studio nel dimostrare differenze. L'effetto “sopravvivenza dei più sani” osservato nel gruppo placebo ma non in chi ha assunto FP può ridurre le differenze fra i gruppi in termini di declino del FEV₁. Ciò può essere importante perché, come altri, abbiamo impiegato un modello random di studio per valutare il declino del FEV₁: ciò rappresenta un approccio conservativo per indagare le differenze fra trattamenti, specie in presenza di dropout di diversa entità nei due gruppi. Una analisi teorica dell'entità di tale effetto è riportata nella Figura 3. Andamenti diversificati del fenomeno dropout nei due gruppi è considerazione importante per altri fattori che potenzialmente sono in grado di condizionare la malattia, quando può comunque accadere una riduzione delle riacutizzazioni.

Evitare una interruzione precoce è un problema arduo in ogni studio ove un trattamento attivo è paragonato al placebo. Ciò specialmente quando il trattamento è già stato prescritto da alcuni medici e quando la sua rimozione può determinare una riacutizzazione.²⁰ I pazienti che si ritirano dovrebbero essere ancora controllati anche se la loro terapia è stata modificata, e in futuro dovrebbero essere tenuti presenti criteri meno rigorosi di quelli applicati nel presente studio per determinare quando un paziente dovrebbe ritirarsi da uno studio clinico.

Il riportare il numero dei soggetti che si sono ritirati da uno studio clinico fornisce ulteriori informazioni circa l'efficacia del trattamento in corso di asma bronchiale,^{3,4} e i nostri dati suggeriscono che ciò sia vero anche nel caso della BPCO. Gli outcome significativamente differenti fra coloro che si sono ritirati dal trattamento attivo e dal placebo sta ad indicare che siamo in presenza di un importante effetto clinico. Pertanto, l'impatto dello steroide inalatorio nella BPCO può essere assai maggiore di quanto gli end point individuali possano aver fatto fino ad oggi supporre. Tali benefici risultano maggiormente evidenti nei soggetti con FEV₁ < 50% del valore predetto, e ciò è in asse con quanto affermato dalle linee guida GOLD per il trattamento della BPCO.¹³

BIBLIOGRAFIA

- 1 Greening AP, Wind P, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344:219–224
- 2 Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma: Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411
- 3 Chervinsky P, Van As A, Bronsky EA, et al. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:676–683
- 4 Nelson HS, Busse WW, DeBoisblanc BP, et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 267–275
- 5 Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283–1289
- 6 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819–1823
- 7 Pauwels RA, Lofdahl C-G, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340:1948–1953
- 8 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297–1303
- 9 The 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; 343:1902–1909
- 10 Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456–460
- 11 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941–1947
- 12 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77–S120
- 13 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276
- 14 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321–1327
- 15 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85(suppl B): 25–31
- 16 Jones PW, Lasserson D. Relationship between change in SGRQ score and patient's perception of treatment efficacy after one year of therapy with nedocromil sodium [abstract]. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1994; 149:A211
- 17 Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW, et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:538–544
- 18 Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short form health survey (SF36): 1. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473–481
- 19 Brazier J, Harper R, Jones N, et al. Validating the SF36 health survey questionnaire: a new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305:160–164
- 20 Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:161–168
- 21 Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, et al. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1991; 163:122–128
- 22 Osman IM, Godden DJ, Friend JA, et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67–71
- 23 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418–1422