

# Nuovo studio sugli effetti di vari prodotti per fumatori nei pazienti con BPCO

## Nuove strategie di disassuefazione dal fumo

**CATANIA – Come stanno i pazienti con BPCO che non riescono a smettere completamente di fumare e perciò sostituiscono la sigaretta convenzionale con un prodotto a tabacco riscaldato (heat-not-burn)? Uno studio appena pubblicato indica che il loro stato di salute in termini di esacerbazioni e qualità della vita migliora nei confronti delle persone che non modificano il loro comportamento tabagico.**

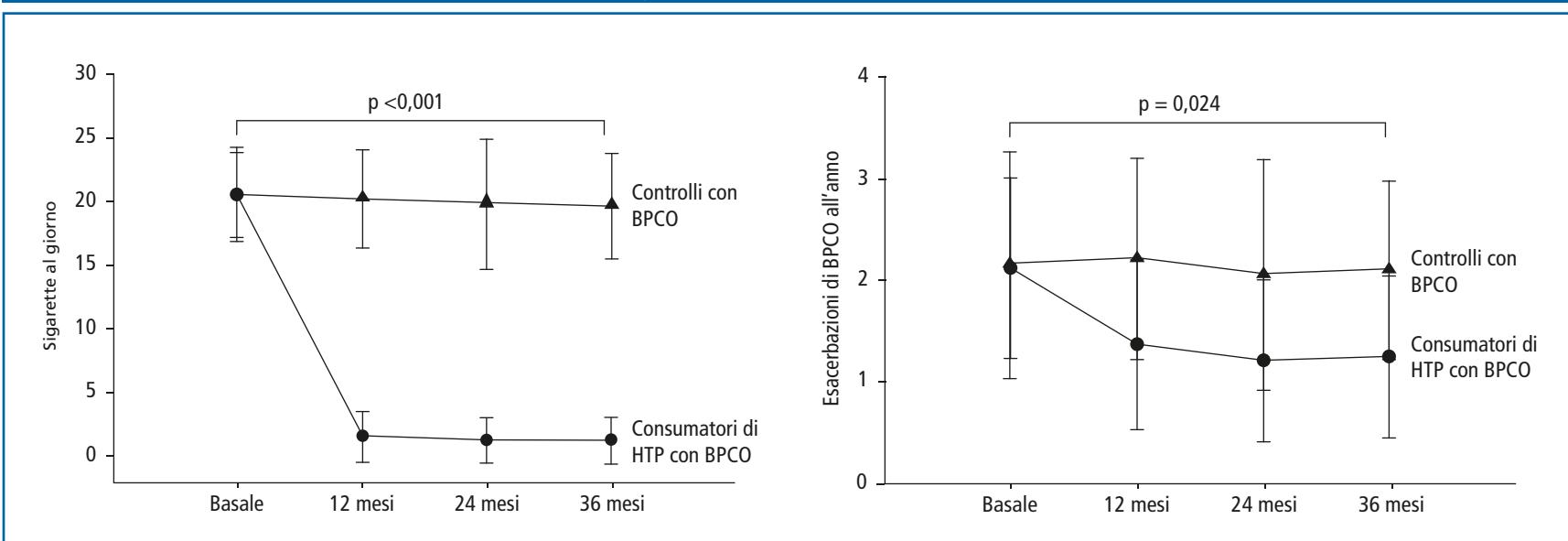
Spesso i fumatori sono esposti per decenni alle sostanze nocive contenute nelle sigarette e una BPCO sfortunatamente è una conseguenza frequente. I costi sanitari legati a questa malattia crescono di anno in anno. Purtroppo sono sempre molti i pazienti che malgrado i loro tentativi non riescono a smettere di fumare. Le strategie convenzionali di disassuefazione dal tabagismo mostrano spesso i loro limiti. Siccome il fumo di sigaretta oggi è diventato solo una delle diverse

### Parere della FDA sui prodotti a tabacco riscaldato

In una cosiddetta procedura MRTD (Modified Risk Tobacco Product Authorisation), la FDA ha espresso nel luglio 2020 il parere secondo il quale un fumatore che passa a un dispositivo di riscaldamento di stick di tabacco – il Tobacco Heating System di IQOS® - beneficia di una riduzione significativa dell'esposizione alle sostanze nocive contenute nelle sigarette (Modified Exposure Claim). La decisione è stata presa sulla base di dati biologici e clinici.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>

### Prodotti a tabacco riscaldato nei confronti delle sigarette convenzionali



Numero di sigarette fumate al giorno (figura a sinistra) e numero di esacerbazioni di BPCO all'anno (figura a destra) al basale e dopo  $12 \pm 1,5$  mesi,  $24 \pm 2,5$  mesi e  $36 \pm 3$  mesi in consumatori di prodotti a tabacco riscaldato (heated tobacco products, HTP) nei confronti dei controlli (triangoli). Sono riportati i valori medi. Le barre di errore indicano la deviazione standard dalla media.

Adattato da Polosa R et. al.<sup>1</sup>

possibilità di consumo di nicotina, accanto alle sigarette elettroniche e ai prodotti che riscaldano il tabacco, i cosiddetti «heat-not-burn», negli ultimi tempi sono state sviluppate altre strategie per ridurre il rischio.

### Il giudizio soggettivo coincide con quello obiettivo

Una di queste strategie mira a convincere i fumatori a passare dalle sigarette tradizionali ad altri prodotti, per ridurre perlomeno l'esposizione alle sostanze tossiche. Un recente studio esplorativo condotto in Italia ha esaminato gli effetti di questo cambiamento analizzando una serie di parametri. I ricercatori hanno confrontato due sottopopolazioni di pazienti con BPCO, di cui una ha continuato a fumare come prima e l'altra ha sostituito in parte o completamente la sigaretta a combustione con un dispositivo a tabacco riscaldato.

Circa 40 partecipanti con una diagnosi di BPCO confermata secondo le linee guida GOLD sono stati reclutati in quattro ospedali italiani. Prima e durante lo studio i partecipanti hanno ricevuto una combinazione standard di corticosteroidi inalatori, beta-agonisti e anticolinergici a lunga durata d'azione. Un gruppo di 19 pazienti ha continuato a fumare (gruppo di controllo). L'altro gruppo, composto anch'esso da 19 pazienti, ha sostituito in parte o totalmente la sigaretta tradizionale con un dispositivo a tabacco riscaldato.

I ricercatori hanno confrontato i seguenti parametri chiave dopo 12, 24 e 36 mesi: numero di sigarette

Molti pazienti con BPCO falliscono nel tentativo di smettere di fumare

fumate al giorno, dati spirometrici (indice di Tiffeneau), numero di esacerbazioni di BPCO all'anno, risultato del test del cammino di 6 minuti e autovalutazione del paziente tramite CAT, uno score per valutare il carico di malattia giornaliero. Il follow-up si è protratto per tre anni.

### I «dual user» hanno ridotto il consumo di quasi due terzi

Dopo i tre intervalli di osservazione non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi in merito ai dati spirometrici (FEV<sub>1</sub> e FVC). Il confronto di tutti gli altri parametri ha invece evidenziato un vantaggio in favore della sostituzione. Gli autori hanno calcolato che, nei pazienti che hanno smesso completamente di fumare sigarette o le hanno ridotte in misura considerevole dopo la sostituzione con il dispositivo a tabacco riscaldato, il numero di esacerbazioni di BPCO nel corso dello studio è

diminuito costantemente di circa il 40 %.

Circa sei consumatori su dieci di tabacco riscaldato hanno abbandonato completamente le sigarette durante i tre anni di osservazione, mentre i «dual user» hanno ridotto il consumo di quasi due terzi. Soprattutto i risultati dello score CAT e del test del cammino di 6 minuti sono migliorati significativamente dopo la sostituzione. Alcuni partecipanti del gruppo che ha smesso di fumare sigarette sono persino riusciti a migliorare di una classe GOLD la severità della loro BPCO.

Lo studio è stato il primo a esaminare gli effetti a lungo termine di una cessazione del fumo di sigarette convenzionali in favore di un dispositivo a tabacco riscaldato in pazienti con BPCO. Questi primi risultati devono essere confermati da ulteriori studi.

1. Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696.

In un'intervista, il professor Riccardo Polosa ci parla dei prodotti a tabacco riscaldato come sostituti delle sigarette convenzionali

## Meno esacerbazioni e maggior qualità della vita nella BPCO

**CATANIA – Il primo autore della pubblicazione citata nel precedente articolo, il professor Riccardo Polosa dell'Università di Catania, ha concesso un'intervista a Medical Tribune per commentare i risultati dello studio.**

**Q** Ci può presentare i risultati del recente studio<sup>1</sup>, in cui pazienti con BPCO per tre anni hanno abbandonato completamente o in parte le sigarette convenzionali per passare a prodotti «heat-not-burn»?

**P** Prof. Polosa: In base alla mia esperienza, molti pazienti con BPCO non possono o non vogliono smettere di fumare, sebbene sia noto che il fumo di sigaretta è un fattore di rischio primario della BPCO. In questo studio, il primo

nel suo genere, sono stati monitorati indicatori di salute in pazienti con BPCO che dopo il passaggio a prodotti a tabacco riscaldato hanno smesso di fumare sigarette. Nel follow-up di tre anni si è constatato che l'uso di questi prodotti ha ridotto di più del 40 % il numero delle esacerbazioni acute di BPCO e si è accompagnato a un miglioramento della qualità della vita e delle capacità fisiche. Nei pazienti con BPCO che hanno continuato a fumare, invece, non è stato osservato alcun cambiamento.

**Q** Nella comunità medica e nelle organizzazioni di pazienti si percepisce l'interesse alla riduzione del rischio tramite le sigarette elettroniche nei pazienti con BPCO?

**P** Prof. Polosa: Di fronte al fatto che la maggior parte dei programmi di disassuefazione dal fumo non sembra funzionare in una larga maggioranza dei pazienti con BPCO e che molti continuano a fumare malgrado i loro sintomi, l'interesse verso approcci alternativi è alto e continuerà a esserlo. I pazienti affetti da BPCO devono convivere con una malattia molto gravosa e, se una disassuefazione dal fumo con l'aiuto di prodotti «heat-not-burn» costituisce una possibilità per migliorare la loro salute, non vedo alcun motivo per non incentivare questo passaggio. In Inghilterra l'utilizzo di prodotti a basso rischio nei programmi di cessazione del fumo è raccomandato da medici e professionisti sanitari. La mia speranza è che questa filosofia

venga presto abbracciata in tutto il mondo. Purtroppo circolano molte informazioni fuorvianti sul consumo di prodotti a tabacco riscaldato e di sigarette elettroniche, che spesso vengono equiparati alle sigarette a combustione. Ma l'uso di questi prodotti può migliorare la qualità della vita dei pazienti. In futuro sarà possibile inserire i prodotti a basso rischio in programmi terapeutici, soprattutto per alcune malattie specifiche: l'interesse delle organizzazioni di pazienti e pubbliche dimostra che stiamo andando in questa direzione. La pandemia ha aiutato molti fumatori a riflettere su uno stile di vita più sano e talvolta li ha spinti a passare ad alternative che presentano molti meno rischi rispetto alle sigarette.

### Intervista



Prof. Riccardo Polosa  
Università di Catania

Foto: mad

segue a pagina 11

# Broncopneumopatia cronica ostruttiva: è necessaria la categoria «pre-BPCO»

## Definire una volta per tutte lo stadio precursore!

**ANN ARBOR – La definizione di BPCO si basa sul rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC ed è molto specifica alla malattia conclamata. Questo implica che gli stadi iniziali del suo sviluppo non vengono intercettati. Un gruppo internazionale di autori propone pertanto di creare la categoria «pre-BPCO».**

Oggi il miglior indicatore dell'ostruzione delle vie aeree nella BPCO è considerato un rapporto  $FEV_1/FVC < 0,7$ , che si è dimostrato un forte predittore di ospedalizzazione e mortalità. Tuttavia è presumibile che i polmoni siano già danneggiati prima che si palessi un'ostruzione rilevante. Con un intervento terapeutico in questo stadio iniziale è probabile che si riesca a modificare il decorso della BPCO più efficacemente di quanto si fa oggi.

### GOLD 0 ha avuto vita troppo breve

Vent'anni fa per questo stadio precursore era stata inventata la categoria 0 secondo GOLD, che raggruppava tutti i pazienti con fattori di rischio (fumo) e sintomi come tosse cronica ed espettorato ma senza anomalie spirometriche rilevanti. Più tardi però questa categoria è stata abolita con la motivazione che non tutti quelli che ne

facevano parte progredivano verso una BPCO.

La professoressa MeiLan Han e il suo team della Division of Pulmonary and Critical Care Medicine dell'Università del Michigan, Ann Arbor, reputano che sia stata una decisione infelice, perché anche per altre malattie sono stati definiti dei precursori, come il prediabete o la pre-ipertensione, e anche in questi casi non è automatico che in ogni paziente si manifesti la malattia. Gli stadi preliminari hanno una funzione importante, ossia quella di caratterizzare le persone nelle quali una rigorosa gestione dei fattori di rischio potrebbe influire favorevolmente sul decorso.

Soprattutto in previsione dell'ulteriore sviluppo di farmaci modificanti la malattia sarebbe auspicabile definire una «pre-BPCO». Ma mentre lo stadio GOLD 0 era determinato solo sulla base dei sintomi, i pazienti con pre-BPCO dovrebbero esibire, oltre ai sintomi respiratori, anomalie fisiologiche come un  $FEV_1$  al limite inferiore della norma e alterazioni radiologiche. Con questi criteri si potrebbe individuare precocemente la maggior parte delle persone destinate a sviluppare prima o poi una BPCO. In questa categoria bisognerebbe collocare anche la bronchite cronica non ostruttiva, indipendentemente dal fatto che



un giorno diventi un'ostruzione secondo i parametri spirometrici. Tuttavia, puntualizzano gli autori, occorrono più dati provenienti da collettivi di persone giovani per sviluppare e convalidare una definizione di pre-BPCO clinicamente utilizzabile e caratterizzata da una buona sensibilità e specificità.

### Un gruppo di pazienti molto eterogeneo

Secondo la letteratura consultata dagli autori, i pazienti senza un'ostruzione riconoscibile nella spirometria sembrano costituire un

gruppo eterogeneo, con sintomi come tosse, espettorazione, dispnea, eventi simili a esacerbazioni e persino ispessimento della parete ed enfisema nelle immagini TC. Le alterazioni cliniche e radiologiche talvolta sono indistinguibili da quelle dei pazienti con BPCO ostruttiva manifesta.

Nell'esempio dello studio SPiROMICS, la metà di una coorte di fumatori senza ostruzione ha esibito uno score  $> 10$  nel COPD-Assessment Test (CAT) e una frequenza delle esacerbazioni non inferiore a quella dei partecipanti negli stadi

GOLD 1 o 2. La TC ha evidenziato ispessimenti della parete. In ogni modo, più del 40 % dei fumatori sintomatici riceveva broncodilatatori e più del 20 % corticosteroidi inalatori. Questo significa che i medici curanti hanno ritenuto necessaria una terapia. Tuttavia mancano dati sull'efficacia della medicazione prescritta a questo collettivo.

Uno studio di coorte svedese ha calcolato il rischio di sviluppare una BPCO in pazienti con sintomi respiratori cronici senza ostruzione, mettendo in luce un'incidenza cumulativa a 10 anni del 13,5 %. I principali fattori di rischio nelle donne erano tosse ed espettorato, negli uomini la dispnea. Anche altri studi hanno riscontrato un aumento del rischio di morte.

Uno studio inglese ha rivelato che una bronchite cronica non ostruttiva nell'età adulta media quadruplicava il rischio di sviluppare un'ostruzione più avanti nella vita. In un'analisi epidemiologica, ricercatori statunitensi hanno osservato che circa il 40 % degli adulti che soffrivano di bronchite cronica prima dei cinquant'anni ha sviluppato a lungo termine un'ostruzione, nei confronti di poco più del 20 % degli adulti senza bronchite nell'anamnesi.

Han MK et al. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 414–423.

## «Meno...»

segue da pagina 10

**? In un altro studio<sup>2</sup> ha applicato la stessa metodologia per descrivere gli effetti a lungo termine della sostituzione delle sigarette a combustione con sigarette elettroniche in una popolazione affetta da BPCO.**

**Prof. Polosa:** Sì, l'approccio metodico è lo stesso. Si tratta sempre della sostituzione di sigarette a combustione di tabacco con tecnologie di rilascio della nicotina che fanno a meno della combustione. I risultati positivi ottenuti in questi studi sono statisticamente significativi e clinicamente rilevanti. E soprattutto non sono una sorpresa. Le conclusioni coincidono con quello che abbiamo imparato negli ultimi 30-40 anni sulla composizione chimica del fumo di tabacco e sulla patogenesi della BPCO. Eravamo quasi sicuri che la sostituzione di sigarette convenzionali con fonti di nicotina non combustibili, ossia il vaping o i prodotti a tabacco riscaldato, avrebbe prodotto un miglioramento significativo.

**? Ci può dare un commento sui risultati dello studio appena pubblicato<sup>1</sup>?**

**Prof. Polosa:** L'obiettivo dello studio era valutare ogni cambiamento soggettivo e obiettivo della BPCO.

È ampiamente noto che evitare l'esposizione alle sostanze chimiche prodotte dalla combustione di sigarette rallenta la progressione della BPCO e migliora la salute dei pazienti. Quasi il 60 % dei pazienti con BPCO che hanno utilizzato prodotti a tabacco riscaldato ha rinunciato del tutto durante lo studio a fumare sigarette, mentre quelli che hanno continuato a fumare («dual user») hanno diminuito progressivamente il loro consumo giornaliero di sigarette. Abbiamo bisogno di più studi prospettici sugli effetti sulla salute a lungo termine dei prodotti a tabacco riscaldato, ma già ora abbiamo osservato una regressione delle esacerbazioni di BPCO, simile all'effetto della farmacoterapia standard. I prodotti a tabacco riscaldato diminuiscono la suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie. Lo studio, va detto, è relativamente piccolo con un follow-up limitato a tre anni. D'altra canto, è ora di smetterla con il mantra secondo cui gli studi con un campione di pochi pazienti sarebbero di poco valore e generalmente inutilizzabili. Nel caso particolare del nostro lavoro, i risultati si sono rivelati significativi e clinicamente rilevanti lungo l'intera durata dello studio malgrado il campione di piccole dimensioni, il che implica una probabilità molto bassa che i risultati siano frutto del caso.

È troppo facile sostenere che il nostro studio abbia una potenza insufficiente per trarre qualsiasi conclusione: quello che abbiamo dimostrato era praticamente certo già prima di avviare lo studio.

**? Ha posto un forte accento sulla qualità della vita. In uno studio è possibile rilevare un miglioramento significativo di questo parametro?**

**Prof. Polosa:** Molti dei miglioramenti riportati dai pazienti con BPCO in questo studio sono per definizione soggettivi. Tuttavia, se combiniamo questi risultati riferiti dai pazienti con i dati di valutazioni obiettive, emerge un quadro molto rappresentativo che possiamo usare come argomentazione con i pazienti.

**? In un altro studio<sup>3</sup> ha osservato per cinque anni il consumo di sigarette elettroniche da parte di pazienti con BPCO. C'è qualcosa che contraddistingue la sottopopolazione dei «dual user»?**

**Prof. Polosa:** I «dual user» sono persone che combinano il consumo di prodotti a basso rischio con le sigarette convenzionali. In questi studi, i «dual user» hanno ridotto considerevolmente il numero di sigarette al giorno e mostrato miglioramenti sia soggettivi sia obiettivi dei parametri respiratori, paragonabili a quelli osservati

nelle persone che hanno smesso completamente di fumare.

**? La ricerca sulla sostituzione di sigarette a combustione con dispositivi alternativi di erogazione della nicotina è un campo considerato «ambizioso», che genera molte controversie.**

**Prof. Polosa:** In questo campo di ricerca abbiamo fatto un'opera pionieristica ed è vero che lo stato delle conoscenze sulla reversibilità del danno a livello individuale è ancora nello stadio embrionale. Ma io non vedo controversie. Non esiste alcuno studio che contesti i vantaggi per la salute di una sostituzione di fonti di nicotina a combustione con fonti non combustibili. L'interesse alla riduzione del danno causato dal tabacco sta crescendo e con esso migliora anche la qualità della ricerca. Presso il CoEHAR (*Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction*) coordiniamo una serie di programmi di ricerca innovativi che mirano a elucidare approfonditamente i vantaggi e i rischi dei sistemi alternativi di erogazione di nicotina.

**? Cosa serve per una certezza più solida: studi più lunghi con popolazioni più numerose? Maggiori conoscenze sugli effetti molecolari e cellulari della sostituzione, come la risposta infiammatoria, i danni al DNA, lo stress ossidativo, eccetera?**

**Prof. Polosa:** Sono necessari studi prospettici multicentrici di lunga durata per confermare e precisare il ruolo delle tecnologie di rilascio di nicotina senza combustione per la disassuefazione dal fumo, la prevenzione delle recidive e/o la reversibilità del danno nei fumatori affetti da BPCO che decidono di passare a questi prodotti.

Gli effetti negativi delle sostanze chimiche contenute nel fumo di tabacco sui sistemi cellulari sono noti da decenni ed è pertanto prevedibile che la sostituzione delle sigarette con fonti di nicotina non combustibili (vaping e prodotti a tabacco riscaldato) produca un miglioramento significativo. Nel contempo bisogna cautelarsi dalle informazioni errate che possono scaturire da studi sperimentali mal concepiti.

Gli studi preclinici esistenti (sistemi in vitro e su modelli animali) possono rivelarsi inconcludenti o persino fuorviati a causa di un pessimo disegno sperimentale che non imita le normali condizioni di consumo, nonché per la mancanza di standard metodologici robusti.

1. Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696.

2. Polosa R et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 2533–2542.

3. Polosa R et al. Ther Adv Chronic Dis. 2020; 11: 2040622320961617.