

SINTESI DELLA RICERCA

Titolo:	SPHERIC-1 (Sildenafil nelle Pneumopatie ostruttive cHE pResentano Ipertensione Polmonare Cronica) - Studio multicentrico, randomizzato, a doppio cieco, verso placebo, della durata di 16 settimane che valuta l'effetto del sildenafil nel trattamento di pazienti con ipertensione polmonare associata a BPCO
Titolo breve:	SPHERIC-1
Ente Promotore	AIPO – Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri
Responsabili Scientifici dello Studio:	<ul style="list-style-type: none">- Dr. Patrizio Vitulo, Unità Pneumologia dell'Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo- Dr. Dario Vizza, Centro per l'Ipertensione Polmonare, Università degli Studi La Sapienza di Roma
Centro Coordinatore:	Dr. Patrizio Vitulo , Unità Pneumologia dell'Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo

CONTESTO E OBIETTIVI

Razionale dello Studio:

Sebbene l'ipertensione polmonare (IP) sia una condizione piuttosto frequente nelle pneumopatie ostruttive croniche avanzate (1) e sia associata ad una prognosi più sfavorevole (2), a tutt'oggi non si conosce un trattamento basato sulle evidenze di questa condizione (3).

E' possibile, perciò, che un miglioramento persistente della emodinamica polmonare possa avere un impatto prognostico positivo nei pazienti con ipertensione polmonare associata a BPCO.

Negli anni '90 alcuni studi pilota non riuscirono a dimostrare l'efficacia di vasodilatatori (calcio-antagonisti, alfa-litici, nitrati, prostanoidi) perché il miglioramento dell'emodinamica polmonare era accompagnata da un peggioramento dello scambio dei gas e della PaO₂.

Il sildenafil (un inibitore della fosfodiesterasi-5), approvato per il trattamento della ipertensione polmonare idiopatica e associata a connettivopatie, modula la via metabolica dell'ossido nitrico (NO) nella parete vascolare polmonare. Dal momento che questa via è alterata nelle arterie polmonari di pazienti con ipertensione polmonare associata a malattia polmonare ostruttiva cronica, è ipotizzabile che il sildenafil possa migliorare l'emodinamica polmonare e aumentare la tolleranza all'esercizio in questa condizione, avendo dimostrato:

- di invertire le lesioni istopatologiche e la compromissione emodinamica in vari modelli sperimentali di IP ipossica
- di esercitare un effetto emodinamico favorevole nei pazienti con IP grave secondaria a malattia polmonare interstiziale (1-3), senza alcun deterioramento significativo dei gas arteriosi
- di essere efficace nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

L'utilizzo clinico del sildenafil nei pazienti con BPCO associata o meno a ipertensione polmonare è descritto in casistiche limitate e non controllate. Più in dettaglio, la somministrazione di sildenafil in pazienti con BPCO è stata riportata in 4 studi in aperto non controllati, per un totale di 59 soggetti trattati. Alp e coll. hanno registrato un beneficio emodinamico del sildenafil in 6 pazienti con IP secondaria a BPCO. Holverda e coll. hanno osservato una attenuazione significativa dell'incremento della PAPm durante esercizio

submassimale in 18 pazienti con BPCO moderato-severa sottoposti a cateterismo cardiaco destro prima e dopo l'assunzione di una singola dose di sildenafil 50 mg,

Rietema e coll. non hanno osservato un effetto favorevole del sildenafil sulla capacità di esercizio in 15 pazienti con BPCO dopo 3 mesi di trattamento; tuttavia solo 5 di essi avevano ipertensione polmonare a riposo. Infine, recentemente, Blanco e coll. hanno dimostrato un effetto del sildenafil, somministrato in acuto a dosi differenti (20 e 40 mg), sulla riduzione della pressione polmonare in pazienti con BPCO e ipertensione polmonare. In uno studio pilota inoltre, Ghofrani e coll. hanno messo in evidenza che, in pazienti con IP secondaria a malattia polmonare interstiziale, il sildenafil causa una riduzione della PVR, senza nessuna significativa variazione della PaO₂.

A tutt'oggi mancano studi controllati verso placebo che descrivano gli effetti della somministrazione cronica di sildenafil in pazienti con ipertensione polmonare arteriosa associata a BPCO. Tali studi sono invero incoraggiati dalle recenti linee guida sulla cura della ipertensione polmonare, stilate congiuntamente dalle società europee di pneumologia e cardiologia: in esse è raccomandata inoltre la caratterizzazione emodinamica della ipertensione polmonare nella BPCO e l'utilizzo dei farmaci attivi sul circolo polmonare solo all'interno di trial clinici costruiti ad hoc.

Disegno dello Studio:	Lo studio è multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato 2:1 vs placebo. Durata dell'arruolamento è di 12 mesi . Il periodo di trattamento in doppio cieco è di 16 settimane.
Obiettivi dello Studio:	Lo studio è disegnato per dimostrare la superiorità del trattamento con sildenafil per os nel trattamento dell'ipertensione polmonare associata a BPCO rispetto a trattamento con placebo, e a valutare la sicurezza del farmaco sperimentale in questi pazienti. <u>Obiettivo primario</u> <ul style="list-style-type: none">• Dimostrare la superiorità del sildenafil (20 mg tid) rispetto al placebo nella riduzione delle resistenze vascolari polmonari di pazienti con ipertensione polmonare associata a BPCO dopo 16 settimane di trattamento. <u>Obiettivi secondari</u> <ul style="list-style-type: none">• Valutare il profilo di sicurezza del sildenafil paragonato al placebo• Valutare l'effetto del sildenafil sulla tolleranza allo sforzo, sintomi e qualità di vita rispetto al placebo.
DESCRIZIONE DELLO STUDIO	
Popolazione in Studio:	La popolazione studiata consiste in un gruppo di 42 pazienti adulti (maschi e femmine) affetti da ipertensione polmonare (documentata con cateterismo cardiaco destro) associata a BPCO da lieve a severa.
Criteri di inclusione:	La popolazione comprende pazienti con BPCO stabile in ottimale trattamento farmacologico (Eur Respir J 2004; 23: 932-946) e in O ₂ terapia a lungo termine se ipossici, con PaO ₂ a riposo in aria o corretta ≥ 60 mmHg e PaCO ₂ ≤ 55 mmHg, di età compresa fra i 18 e gli 80 anni: <ul style="list-style-type: none">• Gruppo 1: BPCO GOLD I-III (post broncodilatatore FEV1 $\geq 30\%$, FEV1/FVC $\leq 0,7$, TLC $\geq 70\%$) + PAPm ≥ 30 mmHg e PCP <15 mmHg• Gruppo 2: BPCO GOLD IV (post broncodilatatore FEV1 $<30\%$, FEV1/FVC $\leq 0,7$, TLC $\geq 70\%$) + PAPm ≥ 35 mmHg e PCP <15 mmHg.

Al fine di individuare i pazienti da condurre allo studio emodinamico, si potranno utilizzare i seguenti parametri ecocardiografici:
gradiente tricuspidalico > 50 mmHg ± segni di disfunzione del VD (VD/VS rapporto in 4 camere > 0.8)

Criteri di esclusione:	<ul style="list-style-type: none">- Altre forme di ipertensione polmonare (ipertensione polmonare cronica trombo embolica, ipertensione arteriosa polmonare, ecc.)- Significativa malattia cardiaca sinistra (LVEF <45%, cardiomiopatie, valvulopatie, coronaropatia instabile)- Trattamento con i nitrati negli ultimi 10 giorni, o necessità di una terapia di nitrato per altre malattie- Trattamento con altri farmaci specifici per la ipertensione arteriosa polmonare (da meno di 4 settimane)- Significativa malattia sistemica diversa da BPCO- Recente riacutizzazione bronchitica (< 4 settimane)- Donne in gravidanza o in allattamento, oppure donne in età fertile che non facciano uso di adeguati metodi anticoncezionali per tutta la durata dello studio- Storia di anafilassi o reazioni allergiche ai derivati degli inibitori della fosfodiesterasi-5- Presenza di malattia tumorale entro 5 anni ad eccezione di carcinomi localizzati della cute o della cervice- Insufficienza epatica (AST/ALT > 2 volte il limite superiore di normalità) o insufficienza renale cronica (creatininemia > 2,5 mg/dL) o emoglobinemia < 10 g/dL allo screening- Controindicazioni alla somministrazione del farmaco secondo quanto riportato in scheda tecnica (allegato 2)- Instabilità mentale, abuso di alcool o alcolismo cronico, uso di droghe- Soggetti non in grado di firmare un consenso informato- Soggetti non in grado di deambulare
N° totale pazienti:	42
N° totale Centri:	11
Tempistica:	Data prevista inizio studio: 01/09/2010 Data prevista fine Studio: 01/01/2012
Formulazione e conservazione del farmaco sperimentale:	sildenafil compresso 20 mg e placebo compresse 20 mg I preparati saranno conservati presso la farmacia centralizzata incaricata che provvederà a ritirarlo, collocarli a temperatura ambiente (15°-30°) in condizioni di umidità, pressione e temperatura controllata. La farmacia centralizzata provvederà a spedire il farmaco/placebo ai centri, appena il paziente verrà randomizzato, secondo il trattamento assegnato.
Via di somministrazione e schema posologico	sildenafil 20 mg tid. PO e placebo 1 compressa tid PO
Arruolamento dei pazienti	Visita 1: screening Visita 2: randomizzazione e inizio trattamento Visite 3-5: programmazione mensile (4°-8°-12° settimana) Visita 6: fine studio (dopo 16 settimane di trattamento)
VALUTAZIONI	
Efficacia	<ul style="list-style-type: none">• Emogasanalisi arteriosa (FiO2, pH, PaO2, PaCO2, SaO2)• Capacità funzionale (6MWTtest, Scala di Borg, SpO2)• Funzionalità Respiratoria (FVC, FEV1, PEF, TLC, VR, DLCO, Indice di BODE)• ECG• RX Torace

- Emodinamica: Pressione Atriale Destra (PAD), Pressione Arteria Polmonare media (PAP), Pressione Capillare Polmonare (PCP), RVP, Portata Cardiaca (PC) e indice Cardiaco (IC)
- QoL SF36

Sicurezza	Eventi avversi e SAE
ANALISI STATISTICA	Al fine di fornire informazioni complete sul fenomeno osservato, verranno costruite tabelle riassuntive con statistiche descrittive di tutte le variabili registrate al baseline, alle varie visite e alla fine dello studio per i due gruppi trattati con farmaco e placebo. Il test T di Student per due campioni indipendenti richiede che gli stessi derivino da distribuzioni normali con varianza uguale; tale test è sufficientemente <i>robusto</i> per le deviazioni dall'ipotesi di normalità. Nel caso in cui non siano soddisfatte le assunzioni di omoschedasticità (stessa varianza), sottoporremo i dati al test T modificato di Welch. Nel caso in cui fosse fortemente violata anche l'assunzione della normalità delle popolazioni procederemo all'utilizzo di statistiche non parametriche (Mann-Whitney-Wilcoxon test).
ASSICURAZIONE	È prevista la copertura assicurativa di tutti i pazienti arruolati nello studio, secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 sui "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali".

FLOW-CHART: disegno dello studio

