

 **SPHERIC-1**

SILDENAFIL NELLE PNEUMOPATIE OSTRUTTIVE  
CHE PRESENTANO IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA

# Magazine

Aprile 2012



## Indice

1.	Introduzione .....	3
1.1	Scopo dello studio .....	4
1.1.1	Obiettivo primario .....	4
1.1.2	Obiettivi secondari .....	4
1.2	Criteri di inclusione .....	4
1.3	Criteri di esclusione .....	4
2.	Fenotipo Clinico Ipertensione Polmonare Sproporzionata in BPCO .....	6
2.1	Linee guida per l'arruolamento .....	6
3.	Statistiche descrittive .....	8
3.1	Status dell'arruolamento .....	8
4.	Come Contattare i Centri .....	9
4.1	Riferimenti .....	9
5.	Contributi .....	11
	Bibliografia .....	12

## 1. Introduzione

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

Recenti osservazioni individuano, inoltre, un sottogruppo di pazienti con BPCO nel quale il valore della ipertensione polmonare è sproporzionatamente elevato rispetto alla disfunzione respiratoria: a fronte di un pattern funzionale respiratorio ostruttivo di entità lieve-moderata, coesiste un'ipertensione polmonare moderato-severa.

Poiché i dati epidemiologici italiani (fonte Registro Nazionale Trapianti AIPO - dati non pubblicati) confermano le osservazioni di altre casistiche internazionali, ci attendiamo una prevalenza del 5-7% di pazienti con BPCO e IP "sproporzionata" nell'ambito dei pazienti con BPCO moderato-severa.

Questi pazienti hanno una prognosi peggiore, simile ai pazienti con ipertensione polmonare idiopatica e probabilmente soffrono di una malattia vascolare polmonare <sup>5</sup>.

E' possibile, perciò, che un miglioramento persistente della emodinamica polmonare possa avere un impatto prognostico positivo nei pazienti con ipertensione polmonare associata a BPCO <sup>6</sup>.

Negli anni '90 alcuni studi pilota non riuscirono a dimostrare l'efficacia di vasodilatatori (calcio-antagonisti, alfa-litici, nitrati, prostanoidi) perchè il miglioramento dell'emodinamica polmonare era accompagnato da un peggioramento degli scambi dei gas respiratori.

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 <sup>1-3</sup>, senza alcun deterioramento significativo dei gas arteriosi;
- di essere efficace nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

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 <sup>3</sup>.

Da qui nasce lo studio SPHERIC-1:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01441934>

[www.spheric1.it](http://www.spheric1.it)

## 1.1 Scopo dello studio

Lo studio SPHERIC-1 è disegnato per dimostrare la superiorità del trattamento con sildenafil per via orale nel trattamento dell'ipertensione polmonare associata a BPCO rispetto al trattamento con placebo ed a valutare la sicurezza del farmaco sperimentale in questi pazienti.

### 1.1.1 Obiettivo primario

Dimostrare la superiorità del sildenafil (20 mg t.i.d.) rispetto al placebo nella riduzione delle resistenze vascolari polmonari di pazienti con ipertensione polmonare associata a BPCO dopo 16 settimane di trattamento.

### 1.1.2 Obiettivi secondari

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.

## 1.2 Criteri di inclusione

Di seguito si riportano i criteri di inclusione dello studio:

- BPCO stabile in ottimale trattamento farmacologico
- Età 18-80 anni
- $PaO_2 \geq 60$  mmHg e  $PaCO_2 \leq 55$  mmHg (a riposo in aria o corretta con  $O_2$  terapia)
- Ipertensione polmonare documentata con cateterismo cardiaco destro.

A seconda della severità dell'ostruzione bronchiale si individuano due gruppi:

- GOLD I-III (post broncodilatatore  $FEV_1 \geq 30\%$ ;  $FEV_1/FVC \leq 0,7$ ;  $TLC \geq 70\%$ )  
 $PAP_m \geq 30$  mmHg e pressione capillare polmonare  $\leq 15$  mmHg
- GOLD IV (post broncodilatatore  $FEV_1 < 30\%$ ;  $FEV_1/FVC \leq 0,7$ ;  $TLC \geq 70\%$ )  
 $PAP_m \geq 35$  mmHg e pressione capillare polmonare  $\leq 15$  mmHg

## 1.3 Criteri di esclusione

- 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 l'ipertensione arteriosa polmonare

- Significativa malattia sistemica diversa da BPCO
- Recente riacutizzazione bronchitica
- 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
- 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

## 2. Fenotipo Clinico Ipertensione Polmonare Sproporzionata in BPCO

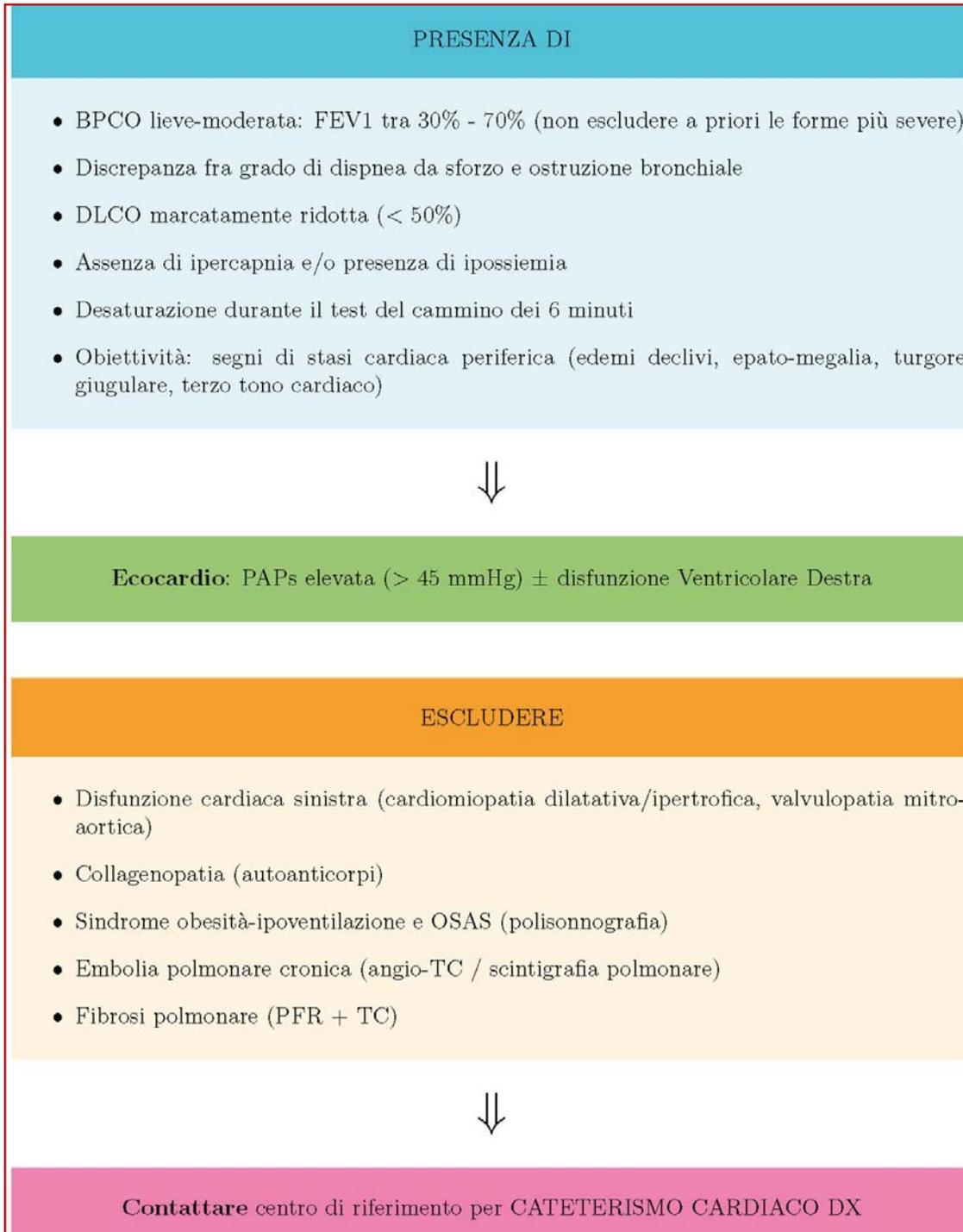
### 2.1 Linee guida per l'arruolamento

Alla luce dei dati epidemiologici il reclutamento risulterà più efficace e rapido allorquando si sensibilizzeranno i centri pneumologici o di medicina generale adiacenti. Il contatto personale locale consentirà di individuare le forme più adeguate di promozione dell'iniziativa alle quali il Centro Studi potrà dare attivo supporto.

Sebbene non vi sia un consenso definitivo sui criteri da utilizzare per lo screening dell'ipertensione polmonare out-of-proportion nella BPCO, durante gli incontri interregionali di Napoli, Trieste, Roma, Padova, Palermo e Milano è emersa una concordanza nel ritenere che questi pazienti sono connotati da un fenotipo clinico ricorrente, che li rende in qualche modo individuabili nel corso della pratica clinica corrente. Accogliendo il suggerimento di molti colleghi viene riportato un semplice algoritmo utile per lo screening dei pazienti da arruolare nello studio SPHERIC-1 (Fig.1). Esso si avvale dell'esame fisico e di alcuni semplici test funzionali di comune utilizzo in ambito pneumologico che consentono di avviare il paziente all'ecografia cardiaca per identificare i candidati al cateterismo cardiaco destro (nei centri autorizzati dai rispettivi comitati etici).

In presenza di ipertensione polmonare sproporzionata i soggetti verranno randomizzati.

Fig.1.



## 3. Statistiche descrittive

### 3.1 Status dell'arruolamento

Ad oggi hanno effettuato lo screening 18 pazienti. I dati preliminari relativi al reclutamento sono di seguito sintetizzati in forma grafica. In particolare si riportano la sintesi dei dati anagrafici, della PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, FEV1%, DLC0%, PAPm, PVR, CI, PW alla prima visita e il trend della PaO<sub>2</sub> per l'aspetto della safety dello studio.

Fig. 3.1 Analisi descrittive dei pazienti arruolati

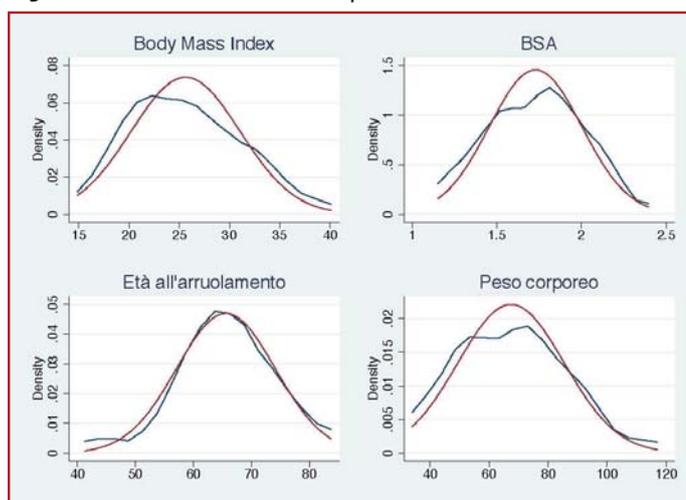


Fig. 3.2 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, FEV1% e DLC0% alla visita 1

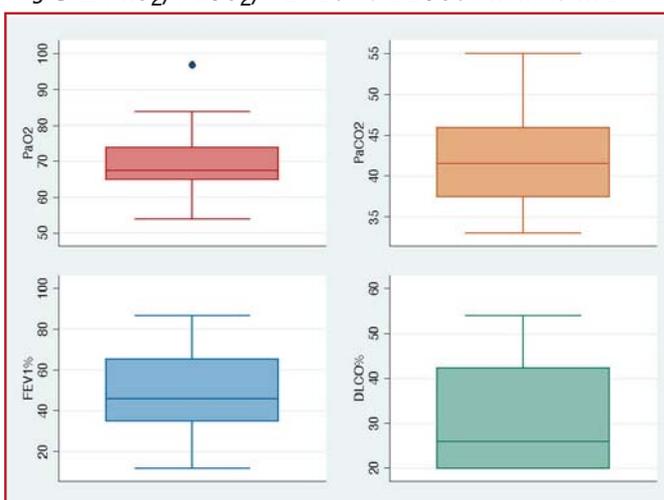


Fig. 3.3 PAPm, PVR, CI e PW alla visita 1

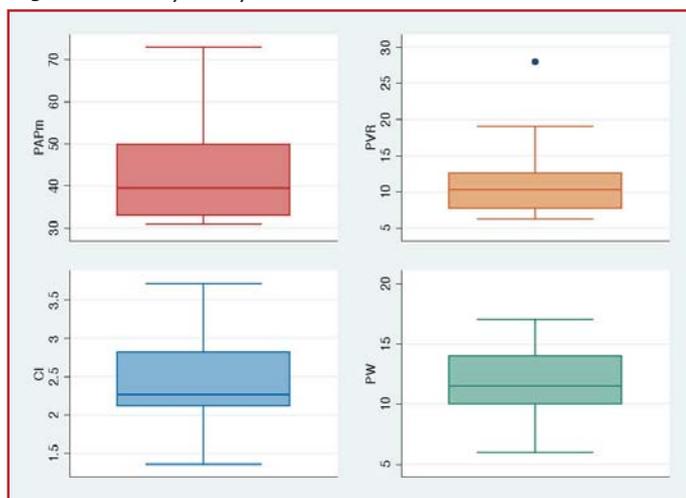
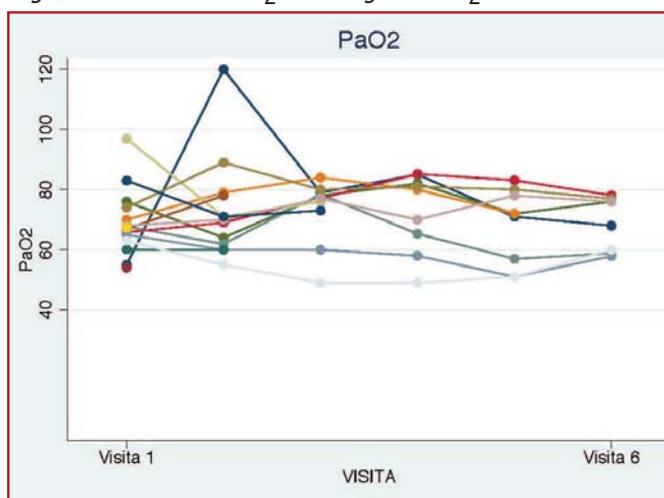


Fig. 3.4 Pressione di O<sub>2</sub> nel sangue (PaO<sub>2</sub>)



## 4. Come Contattare i Centri

### 4.1 Riferimenti

- **ISMETT - Pneumologia**  
**VITULO PATRIZIO**  
091/2192111  
pvitulo@ismett.edu  
Via Tricomi, 1  
90127 Palermo (PA)
- **A.O.U. OSP. S. GIOVANNI BATTISTA - Pneumologia**  
**LIBERTUCCI DANIELA**  
011/6336631  
dlibertucci@molinetto.piemonte.it  
Via Genova, 3  
10143 Torino (TO)
- **OSPEDALE DI CATTINARA - Pneumologia**  
**CONFALONIERI MARCO**  
040/3994675  
marco.confalonieri@aots.sanita.fvg.it  
Via Genova, 3  
10143 Torino (TO)
- **A.O.U. OSPEDALE NIGUARDA - Pneumologia**  
**BULGHERONI PAOLO VALERIANO**  
02/64442621-445  
paolo.bulgheroni@ospedaleniguarda.it  
P.zza Ospedale Maggiore 3  
20162 Milano(MI)
- **IRCCS POLICLINICO S. MATTEO - Malattie Apparato Respiratorio**  
**OGGIONNI TIBERIO**  
0382/501012-502197  
t.oggionni@smatteo.pv.it  
P.le Golgi, 19  
27100 Pavia (PV)
- **A.O. DI PADOVA - Chirurgia Toracica**  
**REA FEDERICO**  
049/8212447-237  
federico.rea@unipd.it  
Via Giustiniani 2  
35128 Padova (PD)

- **POLICLINICO LE SCOTTE - A.O. SENESE - Malattie Apparato Respiratorio**  
**ROTTOLI PAOLA**  
0577/586710  
rottoli@unisi.it  
Viale Bracci, 1  
53100 Siena (SI)
- **CLINICA PNEUM.FEDERICO II - OSP. MONALDI**  
**SOFIA MATTEO**  
081/7064080-4108  
matteo.sofia@unina.it  
Via L. Bianchi  
80131 Napoli (NA)
- **POLICLINICO UMBERTO I - Cardiologia**  
**VIZZA CARMINE DARIO**  
06/49979051  
dario.vizza@uniroma1.it  
V.le del Policlinico 155  
00161 Roma (RM)
- **AOU - POLICLINICO DI MODENA - Malattie Apparato Respiratorio**  
**RICHELDI LUCA**  
059/4223469  
luca.richeldi@unimore.it  
Via del Pozzo, 71  
41100 Modena (MO)

## 5. Contributi

- Patrizio Vitulo  
Unità Pneumologia  
Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT)  
Palermo
- Carmine Dario Vizza  
Centro Ipertensione Polmonare Primitiva e Forme Associate  
Universita degli Studi La Sapienza  
Roma
- Fabio Tuzzolino  
Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT)  
Palermo
- Carfi Giovanni  
Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT)  
Palermo
- Carlo Zerbino  
AIPO - Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri  
Direzione Generale  
Milano
- Mara Guardamagna  
AIPO - Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri  
Centro Studi AIPO  
Milano

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Vizza CD et al. *Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease.* Chest 1998; 113: 576-583.
- <sup>2</sup> Oswald-Mammosser M et al. *Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure.* Chest 1995; 107: 1193-1198.
- <sup>3</sup> Galiè N et. al. *Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Eur Heart J 2009 Oct; 30(20):2493-537.
- <sup>4</sup> Naeije R. *Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Proc Am Thorac Soc 2005; 2.: 20-22.
- <sup>5</sup> Weitzenblum E and al. *Pulmonary Hypertension in COPD: Is It a Distinct Disease?* Chest 2005; 127; 1480-1482.
- <sup>6</sup> Thabut G et al. *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation.* Chest 2005;127:1531-6.
- <sup>7</sup> Stolz D et al. *A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD.* Eur Respir J 2008; 32:619-28.
- <sup>8</sup> Alp S et al . *Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD. An investigation of six patients.* Pulmonary & Therapeutics 2006, 19: 386-90.
- <sup>9</sup> Holverda S e coll. *Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD.* Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 21(2008) 558-564.
- <sup>10</sup> Rietema H e coll. *Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity.* Eur Respir J 2008; 31: 759-764.
- <sup>11</sup> Blanco I e coll. *Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension.* Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 270-278.
- <sup>12</sup> Ghofrani HA et al. *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial.* Lancet 2002; 360:895-900.

A I P O   
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590352 – Fax +39 02 67382337  
[aipocentrostudi@aiporicerche.it](mailto:aipocentrostudi@aiporicerche.it)  
[www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)