

La soluzione della sospensione

Andrea Rossi

U.O.C. Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona

Confrontando il mondo ideale delle Linee Guida con il mondo reale è evidente una dissociazione. Mentre viene costruita una scala ideale sulla progressione farmacologica della terapia, nella vita reale la terapia della BPCO si sovrappone alla terapia dell'asma: steroidi inalatori e broncodilatatori a breve durata d'azione¹ (Figura 1).

Bartolomeo Celli propose nel 2008 una progressione farmacologica nella terapia della BPCO². Nel 2011 le Società Scientifiche (ACP, ACCP, ATS e ERS) hanno elaborato delle raccomandazioni per il trattamento farmacologico della BPCO, suggerendo la monoterapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) in pazienti che avessero sintomi e un VEMS < 60% del predetto.

Invece per i pazienti che presentassero sintomi ma con un VEMS ≥ 60 e $\leq 80\%$ del predetto il trattamento con broncodilatatori per via inalatoria era raccomandato ma si sottolinea l'insufficienza e la necessità di studi in questo settore.

Per quanto riguarda la terapia di combinazione con broncodilatatori e steroidi inalatori, quelle Società ne suggeriscono la somministrazione in pazienti sintomatici con VEMS < 60% del predetto e frequenti riacutizzazioni³.

In Italia, secondo la nota EMA-AIFA, l'aggiunta di un corticosteroide inalatorio (CSI) alla

terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione è indicata nei pazienti con il $FEV_1 < 60\%$ del predetto pre-broncodilatatore, che rimangano sintomatici nonostante una terapia di base con broncodilatatori, che abbiano una storia clinica di documentata iperreattività bronchiale e frequenti riacutizzazioni.

Per quanto dibattuto il ruolo dei CSI nella BPCO, il razionale di utilizzo dovrebbe essere rappresentato dalla presenza di frequenti riacutizzazioni. La definizione più recente arriva dallo studio ECLIPSE in cui viene stabilita come necessità l'avere un periodo di trattamento con steroidi o antibiotici o entrambi, quindi una sostanziale modificazione della terapia di base. Questo studio ha evidenziato inoltre un aumento della frequenza sia delle riacutizzazioni che delle

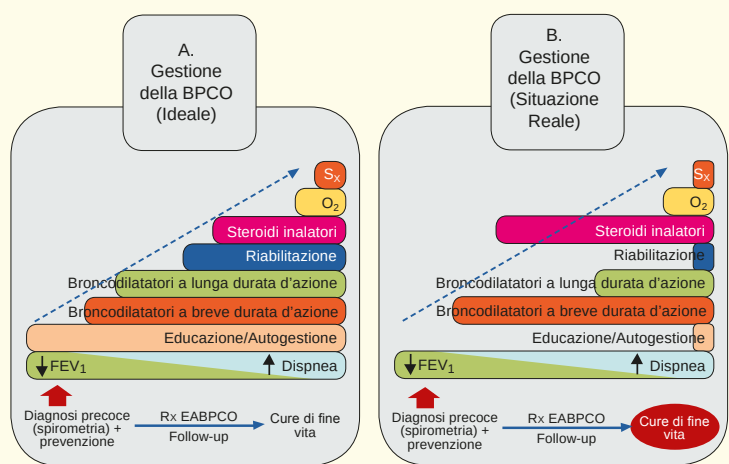


Figura 1. A) Paradigma crescente di gestione per BPCO basato sull'aumentare dei sintomi e dell'invalidità. B) I difetti della gestione reale includono la mancanza di spirometria di screening, di educazione e di riabilitazione, l'abuso di corticosteroidi inalatori nella fase iniziale della malattia e la mancanza di cure di fine vita strutturate (da ref. 1, mod.)



ospedalizzazioni all'aumentare della gravità della ostruzione (Figura 2). Infatti suddividendo i pazienti che hanno scarse riacutizzazioni da quelli con frequenti riacutizzazioni (≥ 2 /anno), definite sulla base della necessità di ricorrere o a un periodo di steroidi, o di antibiotico o di entrambi, si è osservato che i soggetti con poche riacutizzazioni tendono a rimanere tali. Analogamente i pazienti con frequenti riacutizzazioni tendono a rimanere frequenti riacutizzatori. Questo suggerisce che sebbene le riacutizzazioni siano più frequenti con l'avanzare dell'ostruzione e della malattia, la loro comparsa sembra riflettere una suscettibilità diversa per fenotipi. Tale osservazione comporta delle importanti implicazioni nella scelta terapeutica ⁴.

Tenendo conto di questa definizione, le Linee Guida GOLD 2011 affermano che:

- la monoterapia a lungo termine con steroidi orali o inalatori non è indicata nella BPCO;
- il trattamento a lungo termine con steroidi inalatori aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione è indicato per i pazienti che hanno un elevato rischio di riacutizzazioni (grave ostruzione: $FEV_1 < 50\%$, e con 2 o più riacutizzazioni/anno) ⁵.

Secondo lo studio COPE l'eventuale sospensione degli steroidi comporta un maggior rischio di riacutizzazioni. Poiché la monoterapia con CSI non ha indicazioni nella BPCO, questo lavoro non ha attualmente rilevanza clinica ⁶.

Un altro lavoro del 2007 ha documentato una riduzione delle riacutizzazioni dei pazienti che continuavano la terapia con steroidi al confronto con il placebo, senza tuttavia evidenziare differenze nella funzione respiratoria e nella qualità della vita ⁷.

Nel 2009 Lapperre e collaboratori sostennero che il fluticasone riduceva sia l'infiammazione sia il declino della funzionalità respiratoria, rispetto al salmeterolo, in pazienti con documentata iperreattività bronchiale ⁸.

Nello studio COSMIC è stato dimostrato che nei pazienti in trattamento con la combinazione la sospensione del fluticasone comporta, rispetto ai pazienti in terapia con CSI, un aumento delle riacutizzazioni "lievi", definite come *2 o più giorni consecutivi in cui si usano 3 o più inalazioni di salbutamolo per 24 ore* ⁹ (Figura 3).

Nadeem e collaboratori nel loro articolo di revisione concludono che la sospensione degli steroidi nei pazienti in trattamento non abbia sostanziali conseguenze di peggioramento ¹⁰.

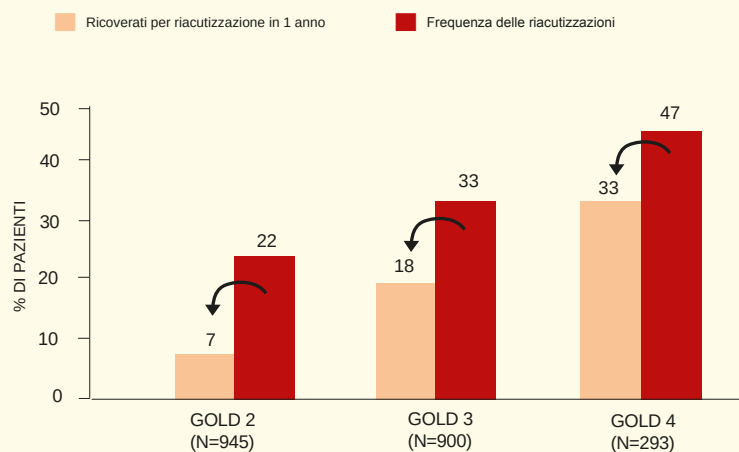


Figura 2. Suscettibilità alla riacutizzazione in malattia polmonare cronica ostruttiva (da ref. 4, mod.)

Nello studio ECLIPSE si osserva che 1/5 dei pazienti moderati, 1/3 di quelli gravi e 1/2 di quelli molto gravi appartengono al fenotipo "frequenti riacutizzatori": il totale pazienti da moderati a molto gravi con frequenti riacutizzazioni è del 30%.

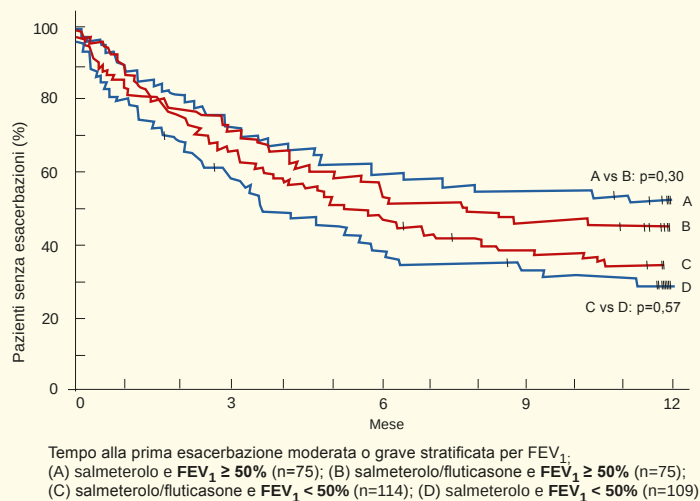


Figura 3. Differenze non significative nella riduzione delle riacutizzazioni nei quattro bracci di trattamento (n=373) (da ref. 9, mod.)

Alla luce di tale analisi si può dunque concludere che:

- la prescrizione di steroidi in aggiunta alla terapia regolare con LABA deve essere appropriata e deve contenere la documentazione delle frequenti riacutizzazioni e derivare da una corretta analisi di costi/benefici;
- la sospensione degli steroidi mantenendo la terapia regolare con LABA o con LAMA è corretta, prevedendo di misurare le variazioni del VEMS e la frequenza delle riacutizzazioni.

Bibliografia

1. O'Donnell DE, Hernandez P, Aaron S, et al. Canadian Thoracic Society COPD Guidelines: summary of highlights for family doctors. Can Respir J 2003;10:183-5.
2. Celli BR. Update in the management of COPD. Chest 2008; 133:1451-1462.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011; 155:179-191.
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363:1125-35.
5. Linee Guida GOLD 2011. www.goldcopd.it
6. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COPE Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1358-1363.
7. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. Respiratory Research 2007; 8:93.
8. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. Effect of Fluticasone With and Without Salmeterol on Pulmonary Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2009; 151:517-527.
9. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial.



Thorax 2005;60:480-87.

10. Nadeem NJ, Taylor SJC, Eldridge SM. *Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD - a systematic review and comment on trial methodology.* Respiratory Research 2011; 12:107.