Più ombre che luci per gli steroidi inalatori nella BPCO

Data 02 settembre 2009
Categoria pneumologia

L'uso di ICS in pazienti con BPCO stabile non influenza significativamente la mortalità mentre aumenta in maniera considerevole l'incidenza di polmonite.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare correlata al fumo caratterizzata da ricorrenti episodi di tosse, produzione di espettorato e respiro breve. Attualmente, le linee guida americane ed internazionali raccomandano, in pazienti con BPCO sintomatica con FEV1 <50% rispetto al valore previsto ed esacerbazioni ripetute (Rabe KF et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-55), una terapia combinata di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e di broncodilatatori.
Recenti studi sulla terapia con farmaci corticosteroidei per via inalatoria hanno fornito risultati contrastanti relativamente al tasso di sopravvivenza e al rischio di eventi avversi. Tuttavia, un solo studio randomizzato ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con una terapia associata ICS/LABA (long acting beta2-agonist) confrontata con una terapia anticolinergica a lunga durata d'azione. Inoltre, in alcuni ampi RCT condotti recentemente, la terapia con ICS è stata associata ad un incremento del rischio di polmonite. Studi osservazionali hanno dimostrato un incremento del rischio di osteopenia e fratture associato con un uso cronico di ICS, in particolare ad alte dosi. Precedenti metanalisi hanno fornito risultati conflittuali relativamente agli effetti degli ICS sulla qualità della vita, tuttavia nessuno ha mostrato interesse per i risultati di un trial clinico randomizzato (RCT) completato di recente che ha evidenziato un rischio di polmonite correlato alla terapia (Gartlehner G et al. Ann Fam Med. 2006; 4: 253-62; Nannini L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4):CD003794; Yang IA et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD002991)
Alla luce di queste premesse, sono state eseguite una revisione sistematica e una metanalisi di trial controllati e randomizzati allo scopo di determinare l'associazione tra uso di ICS per un periodo >=6 mesi, mortalità da tutte le cause e rischio di fratture e polmonite in pazienti con BPCO stabile.
Inoltre, sono stati determinati i potenziali benefici e i danni sulla BPCO stabile dell'aggiunta di ICS a placebo o a una terapia non-ICS. Sono state inoltre valutate le associazioni tra la terapia ICS e gli esiti riscontrati in pazienti con BPCO tenendo in considerazione le seguenti specifiche caratteristiche: alte dosi di ICS versus dosi di ICS basse, breve versus lunga durata della terapia con ICS, gravità della BPCO e monoterapia con ICS versus terapia combinata tra ICS e broncodilatatori.

Gli RCT, in lingua inglese, sono stati selezionati da banche dati biomediche quali Medline, Embase, Cinhal, Web of Science e PsychInfo a partire dal 9 febbraio 2008.
Successivamente 2 revisori hanno selezionato gli studi per valutarne la possibile inclusione, recuperando quelli potenzialmente rilevanti e determinando l'eleggibilità dello studio. L'analisi è stata ristretta a trial già pubblicati, in doppio cieco, randomizzati, controllati che confrontavano l'uso di ICS (>=6 mesi) a una terapia di controllo (placebo o terapia non steroidea per via inalatoria). Sono stati inclusi studi in cui la durata d'uso di ICS era >=6 mesi, poiché è stato ipotizzato che alcuni eventi avversi (quali fratture) richiedono un minimo di durata d'esposizione per manifestarsi. Gli studi inclusi prevedevano l'arruolamento di pazienti adulti (>=40 anni) affetti da BPCO, con un FEV1 <0,70. Sono stati esclusi i trial su pazienti affetti da asma o con evidenze di reversibilità valutate mediante un test broncodilatatore standard.
Altri 2 revisori hanno estratto indipendentemente i dati e i metodi dagli studi inclusi usando una tecnica standardizzata su misura. I dati estratti includevano disegno dello studio (periodo di studio, campione in esame), caratteristiche dei pazienti, metodologia (criteri di eleggibilità, tecniche di randomizzazione, cecità), intervento (tipo di ICS, dose, durata; definizione degli outcome), risultati principali, mortalità da tutte le cause, polmoniti e fratture. In tutti gli studi selezionati la diagnosi di BPCO veniva effettuata, come suggerito dalle linee guida, utilizzando dei test di funzionalità polmonare.
I criteri di inclusione presentavano differenze in relazione al valore di FEV1 al basale misurato prima o dopo la somministrazione del broncodilatatore.
Tutti gli studi hanno escluso pazienti colpiti da esacerbazioni recenti. Il valore FEV1 medio al basale previsto è stato del 51% (range 36% - 86% previsto). La durata media degli studi è stata di 24 mesi (range 6-40 mesi); sei studi hanno avuto una durata inferiore ai 36 mesi. I farmaci ICS in studio sono stati 3 (fluticasone, triamcinolone e budesonide) e sono stati utilizzati sia in monoterapia che in terapia di associazione. La dose media di ICS è stata 930 µg/die (range, 250-4800 µg/die). Cinque trial sono stati placebo controllati; tre studi hanno avuto 3 gruppi di comparatori: placebo, LABA e un'associazione ICS/LABA; altri studi hanno utilizzato gruppi di comparatori diversi quali tiotropio+placebo versus tiotropio+salmeterolo versus tiotropio + salmeterolo/fluticasone; salmeterolo/fluticasone versus salmeterolo; salmeterolo/fluticasone versus tiotropio.
L'outcome primario di questa revisione sistematica e metanalisi è stato valutare la mortalità da tutte le cause a 1 anno dopo l'inizio della terapia con ICS. Gli outcome secondari hanno incluso polmonite, fratture e mortalità a 6 mesi, 2 anni, e 3 anni di follow-up.
La definizione di eventi avversi (polmoniti, fratture) usata negli studi inclusi è stata eterogenea e spesso assente. Per valutare il livello di eterogeneità è stato utilizzato l'I2 statistico. I dati sono stati raggruppati usando un modello effetto-random (quando I2>=50) o un modello effetto-fisso (quando I2<50).

Sono state identificate 3153 citazioni. Dopo la valutazione di citazioni, revisioni e riferimenti bibliografici, sono risultati eleggibili e quindi inclusi nella metanalisi 11 RCT controllati, di cui 10 multicentrici. In questi studi sono stati inclusi un

totale di 14426 partecipanti affetti da BPCO. Nei trial che riportavano dati di mortalità non è stata osservata alcuna differenza per la mortalità da tutte le cause ad un anno dall'inizio del trattamento (128 decessi su 4636 partecipanti nel gruppo di trattamento e 148 decessi su 4597 partecipanti nel gruppo di controllo; RR 0.86; 95% CI 0.68–1.09); p=0.20; I2=0%). Nei trial che riportavano dati relativi alla polmonite, la terapia con ICS è stata associata ad un'incidenza di polmonite significativamente maggiore (777 casi tra i 5405 pazienti del gruppo di trattamento e 561 casi tra i 5371 pazienti del gruppo di controllo; RR 1.34; 95% CI 1.03-1.75; p<0.03; I2=72%). Tre studi (8131 pazienti) hanno riportato eventi di fratture. In questi studi sono stati segnalati 195 eventi su 4073 pazienti nel gruppo di trattamento con ICS e 178 eventi su 4058 pazienti nel gruppo di controllo. Non è stata rilevata alcuna differenza nel rischio di fratture tra il gruppo di utilizzatori di ICS e il gruppo di non utilizzatori (RR 1.09; 95% CI, 0.89-1.33; p=0.40; I2=29%),
Un analisi per sottogruppi ha indicato un incremento del rischio di polmonite nei seguenti sottogruppi: dose di ICS più alta (RR 1.46; 95% CI, 1.10-1.92; p=0.008; I2=78%), durata d'uso di ICS più breve (RR 2.12; 95% CI, 1.47-3.05; p<0.001; I2=0%), valore di FEV1 più basso al basale (RR 1.90; 95% CI, 1.26-2.85; p=0.002; I2=0%) e terapia combinata ICS e broncodilatatori (RR 1.57; 95% CI, 1.35-1.82; p<0.001; I2=24%).

La revisione sistematica e la metanalisi presentano alcuni limiti: a causa della mancanza dei dati di mortalità provenienti dagli 11 studi inclusi, i risultati ottenuti sono probabilmente poco adatti a ricercare una significativa differenza nel tasso di mortalità; la maggior parte degli studi utilizza definizioni differenti di polmoniti; esiste una considerevole eterogeneità nel tipo e nella dose di ICS usata negli studi sulla BPCO; è presente, nella popolazione studiata negli RCT, una rilevante eterogeneità qualitativa; si registra un numero totale di fratture piuttosto basso nonostante la metanalisi evidenzi un elevato rischio di fratture. Infine l'analisi non fornisce dati relativi a qualità di vita e a cambiamento di sintomi durante il corso della terapia con ICS.

Questo studio mostra che l'uso di ICS in pazienti con BPCO stabile non influenza significativamente la mortalità mentre aumenta in maniera considerevole l'incidenza di polmonite. Questo rischio risulta essere maggiore in pazienti con livelli di FEV1 più basso al basale, in quelli che ricevono dosi di ICS maggiori, in quelli in cui la durata della terapia con ICS è più breve e per i pazienti in terapia combinata.

Conflitto di interesse

Nessunodichiarato.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentobibliografico

Drummond MB et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 300: 2407-16.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]