

Società Italiana di Medicina Generale

Simg

The journal of the Italian College of general practitioners

7

Controversie

BPCO: gli steroidi sono utili o no?

Gaetano Caramori,
Gianluca Casoni, Alberto Papi,
Adalberto Ciaccia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro di Ricerca su Asma e BPCO, Università di Ferrara

**I glucocorticoidi inalatori
sono poco efficaci
nel trattamento delle BPCO
in fase stabile**

Le BPCO sono malattie infiammatorie croniche delle vie aeree inferiori

Un numero crescente di studi ha dimostrato come le broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO) siano associate a un'inflammatione cronica delle vie aeree inferiori e del parenchima polmonare (1). In analogia con quanto si verifica nel trattamento dell'inflammatione delle vie

aeree nell'asma bronchiale, anche nelle BPCO è stato proposto il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria.

Tuttavia il tipo di infiammazione delle vie aeree inferiori nelle BPCO è significativamente diverso da quello presente nell'asma bronchiale.

Infatti, nelle vie aeree inferiori e nel parenchima polmonare dei pazienti con BPCO vi è un aumentato numero di macrofagi alveolari, neutrofili e linfociti T, con un aumento del rapporto CD8+/CD4+. Nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare vi è un aumento del numero di macrofagi e di granulociti neutrofili (1). Al contrario nell'asma bronchiale vi è tipicamente un aumento del numero di granulociti eosinofili e l'attivazione dei mastociti e dei linfociti T CD4+ (2).

In entrambe queste malattie infiammatorie croniche delle vie aeree inferiori vi è un aumento della produzione di citochine: tuttavia, mentre nelle BPCO predominano l'interleuchina (IL)-8 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF)- α , nell'asma bronchiale predominano l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 e il fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche (GM-CSF) (1-4).

I glucocorticoidi non sopprimono l'infiammazione nelle BPCO in fase stabile

I glucocorticoidi sono molto efficaci nel sopprimere l'infiammazione delle vie aeree nell'asma bronchiale. Essi svolgono una potente azione inibitoria sull'infiammazione delle vie aeree ricche di granulociti eosinofili, provocando una ridotta produzione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza dei granulociti eosinofili (2).

Studi clinici placebo-controllati, condotti su pazienti con BPCO, hanno dimostrato che, al contrario di quello che avviene nell'asma bronchiale, dosi elevate di glucocorticoidi per via inalatoria non riducono nelle vie aeree inferiori il numero di cellule infiammatorie, la concentrazione di citochine o di proteasi (5,6).

Gli stessi risultati sono stati ottenuti anche con la somministrazione per via orale, il che permette di escludere che la mancanza di efficacia dei glucocorticoidi per via inalatoria sia dovuta al fatto che non raggiungono il loro bersaglio (6). Uno studio placebo-controllato ha dimostrato che nei pazienti con BPCO un trattamento per 6 mesi con un glucocorticoide per via inalatoria non modifica significativamente la conta cellulare totale e differenziale e la produzione di ossidanti da parte dei macrofagi alveolari (7,8).

Uno studio preliminare condotto su biopsie bronchiali, ha confermato la mancanza nei pazienti con BPCO di effetti di questi farmaci per via inalatoria sui marcatori dell'infiammazione (9).

Due altri studi hanno invece dimostrato che nei pazienti con BPCO in fase stabile, la somministrazione per via inalatoria produce effetti sul numero di cellule e di alcuni mediatori nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare, tuttavia questi risultati devono essere confermati in ulteriori studi con un disegno placebo-controllato (10,11).

Le BPCO possono essere quindi indicate, in generale, come patologie resistenti ai glucocorticoidi.

Studi clinici con glucocorticoidi inalatori nella BPCO in fase stabile

Essendo molto efficaci nel trattamento per via inalatoria dei pazienti con asma bronchiale, è importante escludere questi pazienti da qualsiasi studio condotto sui glucocorticoidi per via inalatoria.

Circa il 10% dei pazienti ha probabilmente sia l'asma bronchiale che la BPCO e mostra le caratteristiche delle due patologie; in questi pazienti, che dovrebbero essere classificati più correttamente come asmatici, i glucocorticoidi potrebbero essere efficaci.

Numerosi studi controllati, che evidenziano la loro efficacia nel trattamento per via inalatoria delle BPCO, hanno incluso una percentuale elevata di pazienti con asma bronchiale (12,13).

Per escludere qualsiasi componente asmatica i pazienti dovrebbero essere sottoposti a un trattamento di tre mesi con glucocorticoidi per via inalatoria (14,15).

I pazienti con BPCO, nei quali è stata esclusa l'asma bronchiale, non sembrano rispondere ai glucocorticoidi per via inalatoria.

Diversi studi clinici controllati hanno confermato che nei pazienti con BPCO la somministrazione a breve termine (alcuni mesi) del farmaco per via inalatoria non riduce l'iperresponsività bronchiale e non migliora la funzionalità respiratoria (16,17).

Quattro studi recenti hanno esaminato gli effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria, in sperimentazioni cliniche condotte su un numero elevato di pazienti, per un periodo di almeno tre anni; non è stata dimostrata alcuna riduzione significativa nel declino accelerato del volume espiratorio massimo in 1 secondo (VEMS) il che significa che l'assunzione per via inalatoria non ha alcun effetto sulla progressione del processo infiammatorio nelle BPCO (18-21).

Finora esiste solo uno studio che ha dimostrato che dosi elevate di glucocorticoidi per via inalatoria riducono il numero delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO grave (18). In un altro studio la somministrazione a breve termine (6 mesi) di dosi elevate per via inalatoria non ha ridotto il numero totale di riacutizzazioni, ma ha però ridotto la gravità e la durata delle riacutizzazioni (22).

Perché i glucocorticoidi inalatori non sono efficaci nelle BPCO in fase stabile?

Vi sono numerosi meccanismi biologici che possono parzialmente spiegare perché i glucocorticoidi non sono efficaci nelle BPCO in fase stabile.

L'infiammazione neutrofila è in genere resistente al trattamento con glucocorticoidi, mentre quella eosinofila viene soppressa. *In vitro* i glucocorticoidi diminuiscono la sopravvivenza dei granulociti eosinofili, mentre prolungano la sopravvivenza dei granulociti neutrofili inibendo la loro apoptosi (23,24).

Nelle persone sane l'inalazione di ozono induce la comparsa nelle vie aeree di una risposta infiammatoria neutrofila (con un aumento del numero dei granulociti neutrofili nell'espettorato simile a quello osservato nei pazienti con BPCO), che non è modificata da dosi elevate di glucocorticoidi per via inalatoria (25). Nelle BPCO potrebbe anche esserci una resistenza attiva all'azione dei glucocorticoidi: nei fumatori la terapia con glucocorticoidi non riesce *in vitro* a inibire la secrezione da parte dei macrofagi alveolari di citochine come il TNF α e l'IL-8, che sono invece inibite nei non fumatori (26). Il meccanismo molecolare responsabile di questa resistenza all'azione dei glucocorticoidi nei macrofagi alveolari dei fumatori è attualmente oggetto di intensa ricerca.

Effetti collaterali dei glucocorticoidi inalatori

Nei pazienti con BPCO i glucocorticoidi per via inalatoria, a causa della loro minima efficacia clinica, vengono prescritti per un periodo di tempo indefinito (tutta la vita?) a dosi elevate (ad esempio 800 mg/die di budesonide o 1000 mg/die di fluticasone o 1200 mg/die di triamcinolone), tali da comportare la possibile comparsa di effetti collaterali sistemici in numerosi pazienti.

In particolare va sottolineato che i pazienti con BPCO – spesso fumatori anziani, con scarsa attività fisica e carenze nutrizionali, quindi esposti già di per sé ad un rischio elevato di osteoporosi e di fratture ossee (20, 27) – sono particolarmente vulnerabili agli effetti sistemici dei glucocorticoidi, specialmente sul tessuto osseo e sugli occhi. I pazienti anziani possono presentare di per sé anche un rischio elevato di cataratta e glaucoma ad angolo aperto e questo rischio è ulteriormente aumentato dal trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria (28-30).

In due studi sul trattamento a lungo termine con glucocorticoidi per via inalatoria in pazienti con BPCO, vi è stato un aumento dell'incidenza di porpora cutanea, e in 1 di essi anche di soppressione corticosurrenalica, rispetto al gruppo di controllo (18, 19).

Quando si prescrivono glucocorticoidi per via inalatoria a lungo termine nei pazienti con BPCO bisogna quindi misurare attentamente il rischio di effetti collaterali.

Rapporto costi/benefici della terapia con glucocorticoidi inalatori nel trattamento delle BPCO in fase stabile

Una terapia a lungo termine con dosi elevate di glucocorticoidi per via inalatoria nel trattamento delle BPCO in fase stabile è molto costosa e la sua efficacia sulla base dei dati clinici pubblicati è piuttosto limitata: non sembra quindi essere giustificata nella maggior parte dei pazienti (esclusi i casi precisati di seguito e nelle riacutizzazioni delle BPCO) neppure dal punto di vista del rapporto costi-benefici.

Conclusioni

Allo stato attuale una terapia di lunga durata con i glucocorticoidi per via inalatoria *non fornisce* alcun beneficio clinico significativo nella maggior parte dei pazienti con BPCO in fase stabile e la loro infiammazione delle vie aeree inferiori sembra essere resistente al farmaco. Dato che questo trattamento comporta un rischio elevato di effetti collaterali sistemici e rappresenta una spesa inutile, non dovrebbe essere raccomandato di routine nel trattamento delle BPCO in fase stabile.

Sulla base dei risultati degli attuali studi clinici, le linee guida internazionali del Progetto Mondiale BPCO *raccomandano la somministrazione* a lungo termine di glucocorticoidi per via inalatoria solo nei pazienti con BPCO sintomatica con una documentata significativa risposta spirometrica ai glucocorticoidi per via inalatoria (aumento del VEMS superiore al 15% del valore teorico e a 200 ml in valore assoluto dopo un ciclo di 3 mesi) e nei pazienti con BPCO con VEMS <50% e ricorrenti (più di 2/anno) riacutizzazioni che richiedono un trattamento con antibiotici o glucocorticoidi per via orale (14, 31).

Il diffuso ricorso a questa classe farmacologica dipende in parte da una inadeguata informazione capillare sulla reale efficacia di questi farmaci ed in parte dalla attuale mancanza di un trattamento farmacologico in grado di modificare il decorso clinico della BPCO.

Per superare questi problemi vanno compiuti tutti gli sforzi possibili da un lato perché vengano seguite nella pratica clinica le attuali linee guida internazionali del Progetto Mondiale BPCO e dall'altro lato che venga sostenuta attivamente la ricerca di nuovi bersagli farmacologici potenzialmente importanti per il trattamento della BPCO (32, 33).

(La bibliografia completa è disponibile sul sito www.simg.it)

Bpco: steroidi o non steroidi?

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi clinici volti a verificare se l'utilizzo degli steroidi assunti per via sistemica o per via inalatoria comportasse realmente un beneficio per il paziente con BPCO. La questione non è di secondaria importanza se si pensa all'impatto della patologia in termini epidemiologici, clinici ed economici.

La BPCO è infatti ritenuta patologia cronica ad evoluzione progressiva e quindi incontrovertibile nell'inesorabile declino funzionale che la caratterizza: è evidente quindi l'impatto economico della decisione di trattare o no in modo continuativo, con farmaci costosi e non privi di effetti collaterali, un numero di pazienti che secondo una stima teorica potrebbe superare il 10% della popolazione generale.

In letteratura i pareri continuano ad essere differenti.

Abbiamo pertanto deciso di pubblicare le opinioni – discordanti! – di studiosi appartenenti a prestigiosi gruppi che da anni si occupano di problematiche respiratorie ostruttive.

Le proponiamo all'attenzione dei nostri colleghi, non senza notare che probabilmente in medicina generale l'atteggiamento più corretto potrebbe essere quello di chi, seguendo con attenzione i suoi pazienti con BPCO, cerca di capire giorno per giorno le loro risposte ai trattamenti e di selezionare quelli che potrebbero giovare degli steroidi inalatori.

Germano Bettoncelli
Responsabile Area Pneumologica- SIMG

Pierluigi Paggiaro,
Antonella Di Franco, Daniele Giannini
Dipartimento Cardiotoracico,
Università di Pisa

I corticosteroidi inalatori sono efficaci nel trattamento regolare della BPCO

L'uso regolare dei corticosteroidi inalatori nel trattamento della BPCO è attualmente controverso e numerosi studi sono stati condotti recentemente per valutarne l'efficacia e individuare i pazienti in cui tali farmaci possono essere indicati. Se per un verso sarebbe desiderabile poter disporre di un trattamento che modifichi la storia naturale della malattia, nel senso di ridurre il declino progressivo della funzione respiratoria, per altro verso è importante comunque poter modificare i sintomi e la limitazione funzionale del paziente, ridurre frequenza e/o gravità delle esacerbazioni della malattia, abbassando quindi i rischi di mortalità del paziente con BPCO. Se attualmente i corticosteroidi inalatori non si sono dimostrati capaci, come peraltro nessun altro trattamento farmacologico, di ridurre il declino della funzione polmonare, è vero tuttavia che hanno dimostrato la capacità di migliorare sintomi, funzione polmonare, tolleranza allo sforzo e qualità della vita almeno in sottogruppi di pazienti con BPCO.

Presupposti fisiopatologici e biologici

L'infiammazione delle vie aeree nella BPCO è caratterizzata dal coinvolgimento di particolari popolazioni cellulari (neutrofili, macrofagi e linfociti CD8) e di specifiche citochine (IL-8, TNF α , LTB $_4$) (1) che sono notoriamente meno sensibili agli effetti degli steroidi rispetto agli eosinofili e ad altre popolazioni linfocitarie. Tuttavia è stato dimostrato che sia in corso di esacerbazione della BPCO (2) che in pazienti con BPCO in fase stabile (3) possono essere presenti nelle vie aeree anche altre cellule come gli eosinofili, e tale presenza sembra essere associata a una migliore risposta funzionale agli steroidi in questi pazienti.

È noto che una parte considerevole dei pazienti con BPCO mostra una componente reversibile dell'ostruzione bronchiale (4). Questi, come gli asmatici, sono quindi probabilmente i più sensibili all'effetto dei corticosteroidi inalatori. Inoltre, anche nei pazienti senza componente asmatica evidente da un punto di vista funzionale, è possibile dimostrare la presenza di indicatori biologici che li accomunano all'asma (come la presenza di eosinofili o di elevati livelli di ECP nel lavaggio bronchiale o nell'espettorato indotto), ed è stato dimostrato che questi pazienti sono sensibili all'effetto positivo dei corticosteroidi inalatori o sistemici (5,6).

Gli studi che hanno cercato di dimostrare l'efficacia dei corticosteroidi sull'infiammazione delle vie aeree nei pazienti con BPCO hanno comunque dato risultati discordanti. Alcuni studi non

hanno documentato un miglioramento dei parametri di infiammazione bronchiale (cellularità, livelli di citochine) nell'espettorato indotto di pazienti con BPCO (7), ma si trattava di studi a breve termine. Altri studi hanno invece dimostrato che, dopo trattamento con corticosteroidi inalatori, si osservava una riduzione della percentuale di neutrofili nell'espettorato indotto (8), una riduzione dei fattori chemiotattici e di altri marcatori di aumentata permeabilità (9) nell'espettorato o nel liquido di lavaggio broncoalveolare di pazienti con BPCO dopo trattamento con corticosteroidi inalatori.

Effetti clinici a breve e a lungo termine

Molti studi hanno valutato le variazioni nei sintomi, nella funzione polmonare e nella tolleranza allo sforzo nei pazienti con BPCO dopo trattamento con corticosteroidi inalatori. Gli studi dei gruppi olandesi hanno in genere mostrato un effetto positivo del trattamento, ma spesso la distinzione tra asma e BPCO era mal definita. Una revisione della casistica considerando solo i pazienti con BPCO non reversibile ha comunque mostrato un apprezzabile miglioramento della funzione polmonare dopo 1-3 anni di trattamento (10). Uno studio recente condotto con alte dosi di fluticasone per 6 mesi in pazienti con BPCO di grado moderato-severo ha mostrato un miglioramento dei sintomi (tosse ed espettorato), del FEV1 e della tolleranza allo sforzo (11). Tali risultati erano osservabili comunque solo dopo 4-6 mesi di trattamento, e sottolineano come sia necessario attendere un lungo periodo di tempo prima di poter osservare delle variazioni clinicamente e statisticamente significative.

Nell'ambito di altri studi a lungo termine (12) è stato dimostrato un significativo effetto degli steroidi inalatori ad alte dosi sui parametri della qualità della vita, nel senso che tali indici, che ovviamente peggiorano lentamente nel tempo a causa della progressione della malattia, presentavano un tasso di deterioramento significativamente meno elevato nei pazienti trattati per 3 anni con fluticasone ad alte dosi, dimostrando quindi la capacità di tale trattamento di rallentare il deterioramento tipico della BPCO.

Effetti sul declino della funzione polmonare

Gli studi a lungo termine (3-4 anni) condotti per valutare se il regolare trattamento con steroidi inalatori sia in grado di rallentare il declino progressivo della funzione respiratoria nei pazienti con BPCO hanno dato risultati negativi (12-15). Va sottolineato comunque che alcuni di questi studi sono stati condotti su pazienti con BPCO iniziale o molto lieve (13,14), che la percentuale dei pazienti che continuavano a fumare era molto elevata, e che in alcuni studi le dosi di corticosteroidi inalatori utilizzate erano basse o poco adeguate (13,15). Nel solo studio che ha utilizzato dosi elevate di steroidi inalatori (fluticasone 1000 µg al giorno) in pazienti con BPCO di grado moderato-severo (12) si osservava un iniziale effetto positivo del trattamento, che però non si manteneva a lungo nei tre anni dello studio. Ciò può essere stato determinato dalla perdita, nel gruppo di pazienti trattati con placebo, dei pazienti più "sensibili" al trattamento corticosteroidico, che ha determinato alla fine una minore differenza tra i due gruppi. Inoltre, sempre nell'ambito dello stesso studio (16), è stato osservato che i pazienti che avevano mostrato un accelerato declino nella funzione polmonare nel periodo di trattamento con placebo, mostravano nel successivo trattamento "in aperto" con fluticasone una significativa riduzione di tale accelerato declino funzionale. Altri effetti positivi sono stati infine dimostrati su altri parametri clinico-funzionali, come il ricorso ad interventi sanitari o la riduzione nell'iperreattività bronchiale (15).

Effetti sulle riacutizzazioni

Alcuni studi hanno dimostrato che il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori determinava una riduzione nel numero (circa il 25%) (12) o nella gravità (11) delle esacerbazioni della BPCO. Poiché le esacerbazioni della BPCO sono associate a una cattiva prognosi e determinano una scarsa qualità di vita, questi effetti sembrano essere di importanza considerevole, anche considerando il rapporto costo-beneficio di un trattamento prolungato con steroidi inalatori.

Effetto sulla mortalità

Nel corso dello studio ISOLDE (12) era stata osservata una tendenza dei pazienti trattati con corticosteroidi inalatori ad avere una minore mortalità, un segnale che era stato anche osservato nel più recente studio a lungo termine (15). Per questo motivo è stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti con BPCO trattati con steroidi inalatori e/o beta2-agonisti a lunga durata d'azione, utilizzando i registri dei medici di medicina generale inglesi (17). Lo studio, ancora in fase di pubblicazione, ha mostrato una più bassa mortalità nei pazienti con BPCO trattati con steroidi inalatori e/o beta2-agonisti a lunga durata d'azione, rispetto a quelli trattati con altri farmaci. Questo risultato sembra confermare un effetto positivo del trattamento con corticosteroidi inalatori sulla mortalità dei pazienti con BPCO. Per tale motivo, è attualmente in corso uno studio prospettico a lungo termine.

Conclusioni

Esiste sufficiente evidenza per consigliare la terapia con corticosteroidi inalatori nei pazienti con BPCO. I pazienti particolarmente indicati per questo trattamento sono: a) quelli con componente fisiologica (reversibilità dell'ostruzione bronchiale) o biologica (infiammazione eosinofila) più tipica dell'asma bronchiale; b) quelli con frequenza elevata di riacutizzazioni; c) quelli con accelerato declino della funzione polmonare. In ogni caso, nei pazienti con BPCO di grado moderato-grave che non rispondono in maniera sufficiente al trattamento con i broncodilatatori, è consigliabile tentare un periodo di trattamento con corticosteroidi inalatori a dosi medio-elevate, valutando la risposta in termini clinici e funzionali dopo un adeguato periodo di trattamento (non meno di 3-6 mesi).

(La bibliografia è disponibile nella versione web della rivista)