

## EDITORIAL

Corticoizii inhalatori în BPOC –  
între pro și con?

Florin Mihălțan

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” – București

Apărută nu demult în European Respiratory Journal<sup>1,2</sup> această dezbateră reluată (oare pentru a câta oară) despre rolul corticoizilor inhalatori (CSI) în BPOC cred că merită un editorial și în revista românească de pneumologie deoarece este un subiect la modă, cu tabere constituite nu doar în rândul celor mai celebre personalități internaționale din lumea medicală, dar și la nivel național. Este greu de spus unde se oprește promovarea agresivă comercială și unde începe realitatea despre această clasă de medicamente.

În anii '80 CSI au fost preluați din panoplia terapeutică a astmului în terapia BPOC fără prea multe evidențe, fiind rapid adoptați în practică: în 1994 ei erau deja aplicați la o treime din pacienții cu emfizem<sup>3</sup>, pentru ca ulterior să fie regăsiți la peste 70% din pacienții cu BPOC din Europa și SUA și la peste 50% din cazurile noi diagnosticate, mai ales în combinație cu beta2 adrenergice de lungă durată (BADLA)<sup>4</sup>.

Dacă privim în tabăra celor *contra* CSI observăm că ei critică în principal 4 aspecte: efectul pe exacerbări, pe declinul VEMS, pe mortalitate sau în domeniul efectelor adverse. Majoritatea celor care nu cred în CSI își bazează argumentele pe studiile clinice ale anilor '90 și 2002. Primul set de 5 studii<sup>1</sup> nu a demonstrat o ameliorare pe parcursul a 6 luni până la 3 ani a declinului VEMS sau o reducere a frecvenței exacerbărilor. Studiile din 2002 – majoritatea analizând combinația BADLA (salmeterol) + corticoizi (fluticazonă) sau budesonid + formoterol – au demonstrat o reducere a numărului de exacerbări și influențarea funcției pulmonare, dar pe de altă parte o analiză singulară a CSI s-a dovedit echivocă<sup>1</sup>. Totuși, de unde entuziasmul din acea perioadă? O metaanaliză din acea epocă arăta că CSI reduc cu 30% rata exacerbărilor<sup>5</sup> și cu 27% rata mortalității prin toate cauzele<sup>6</sup>. Ulterior o serie de studii mai recente precum Torch, Optimal, Inspire, Uplift sau Tristan au confirmat că această clasă a penetrat și în ghiduri, fiind regăsită din stadiile III și IV la 20% din pacienți<sup>1</sup>.

Ulterior au apărut contraatacurile din literatura de specialitate. S-a demonstrat astfel că doar cei care au avut corticoizi în tratament anterior randomizării și care i-au întrerupt brusc au protecție împotriva primei exacerbări<sup>6</sup>. Acest lucru nu a fost confirmat pentru cei care nu au avut până la intrarea în studiu corticoizi. În majoritatea studiilor pacienții au întrerupt brusc corticoizii la momentul randomizării, toate având o populație heterogenă de bolnavi, unii care au întrerupt, alții care au continuat tratamentul. Un alt reproș a fost legat de supravegherea incompletă, doar până la întreruperea

medicamentului și nu până la perioada completă de „follow up”. Fiecare studiu amintit anterior a fost ulterior reanalizat. Astfel la Torch și Optimal nu s-au găsit beneficii ale corticoizilor în faza inițială<sup>1</sup> pe declinul VEMS-ului, mai ales când s-au luat în considerare problemele de design ale studiilor (rate diferite de excludere a unor pacienți din lotul placebo și cel cu terapie combinativă) precum cele din Torch<sup>7</sup>. Alții au descoperit la studiul Torch, analizând ramurile cercetate, ceea ce părea o influențare a mortalității doar prin utilizarea salmeterolului și nu și a corticoizilor (17% vs 0%)<sup>8</sup>. După unii, s-au găsit în unele metaanalize și date statistice eronate care au indus exagerări ale semnificației statistice<sup>9</sup>. De aici și reținerile unor confrăți care consideră că acolo unde se face o analiză „curată” a influenței corticoizilor asupra exacerbărilor, cifrele capătă altă valoare<sup>10</sup>, eliminând de fapt efectul protectiv. În BPOC față de astmul bronșic, absența răspunsului la un antiinflamator precum corticoidul inhalator și corticorezistența nu sunt explicate doar prin accesul diminuat în căile aeriene periferice (absența răspunsului chiar și la doze mari), ci și prin efectul stresului oxidativ și nitric în plămânul din BPOC, care reduce de fapt expresia și activitatea „critical nuclear enzyme histone deacetylase-2” (HDAC2), enzimă absolut necesară pentru a crea un „switch off” al genelor activate proinflamatorii<sup>11</sup>.

O altă îngrijorare derivă din adăugarea la efectele secundare ale CSI cunoscute până acum (cataractă, glaucom) a unora noi, cum ar fi riscul crescut de pneumonie, cu relația doză-răspuns vizibilă după raportarea rezultatelor din Torch<sup>12</sup>.

Cei care *sustin și cred* în continuare în destinul CSI pleacă de la alte considerente interesante. Pentru ei<sup>2,13</sup>, BPOC-ul este o boală la care 39–66% din pacienți prezintă reversibilitate la testele funcționale, iar la 60% din bolnavi se raportează hiperreactivitate bronșică.

La capitolul evidențe ei apelează la studii dublu orb realizate pe parcursul a 1-2 ani sau chiar peste 2 ani. Acestea au demonstrat că CSI ameliorează simptomele, calitatea vieții, VEMS-ul și scad rata de exacerbări<sup>14,15</sup>, iar întreruperea acestora sub protecție de BADLA induce în cazul BPOC moderat și sever o agravare a elementelor enunțate anterior<sup>16,17</sup>. Combinația acestora (BADLA cu CSI) are însă efecte benefice care în final sunt regăsite în procentele de supraviețuitori<sup>18</sup>. Studiul Torch a furnizat suficiente argumente: prelungirea administrării combinației a demonstrat o atenuare a declinului VEMS-ului<sup>7</sup> iar o metaanaliză pe 7 studii prospective a dovedit o reducere a mortalității în funcție de stadiile bolii

(stadiul I: 15%; II: 49%; III: 28%; și stadiul IV: 9%) dar în mod particular semnificativ pe stadiul III și IV<sup>2,19</sup>. Există și argumente legate de ameliorarea de către CSI a hiperreactivității bronșice, cu sau fără corecția declinului VEMS-ului (studiul GLUCOLD)<sup>20,21</sup>, iar întreruperea acestora s-a observat că grăbește expresia inflamației cu toate consecințele negative.

Adepii CSI au și argumente în sfera patogeniei: beneficiile CSI în BPOC moderat sunt demonstrate prin biopsii de perete bronșic, aceștia realizând reducerea numărului celulelor mastocitare<sup>22</sup> iar prin adăugarea BADLA obținându-se reducerea adițională a numărului de CD8<sup>+</sup> și macrofage<sup>23</sup>, efect care durează 6 luni după întreruperea acestora<sup>24</sup>. Se consideră că de fapt această combinație operează pe declinul VEMS prin alte mecanisme decât administrarea în monoterapie a corticoizilor. Pentru cei care apreciază pe baza unor studii pe termen scurt<sup>25</sup> că CSI nu modifică unii markeri de inflamație, răspunsul celor din această tabără este că modificarea unui biomarker selectiv nu înseamnă că terapia nu este eficace.

La capitolul efecte adverse, în afara lipsei unor dovezi că o serie întregă de complicații clasice sunt mai frecvente pe parcursul a 3 ani de utilizare în lotul de CSI decât ceea ce știa până acum, se semnalează o frecvență mai mare a pneumoniilor. Cu toate acestea, în mod surprinzător, la pacienții cu combinație există totuși o mortalitate mai scăzută, mai puține exacerbări și un status de sănătate mai bun<sup>18</sup>.

### Concluzii

BPOC rămâne o boală heterogenă (cu factori de risc multipli pentru un prognostic rezervat: vârsta avansată, apartenența la sexul feminin, hiperreactivitatea, expectorația în exces, cașexia și exacerbările frecvente)<sup>2</sup>. În aceste condiții, chiar și cei mai înfocați adversari ai CSI consideră că aceștia ar putea avea efect asupra unor componente din structura plămânului în această afecțiune cronică, după cum nu neagă nici efectul în cazul formelor cu inflamație eozinofilică, aflate la granița dintre BPOC și astm bronșic. Provoacă care trebuie însă elucidate pentru viitor pentru a convinge asupra utilizării CSI în BPOC rămân în esență următoarele:

- corticoizii acționează prin efect direct pe celulele proinflamatorii sau indirect pe restaurarea epitelială sau ameliorarea mecanismelor reparatorii ale matricei extracelulare?
- existența unei inflamații mastocitare mai evidente în periferie poate fi mai ușor controlată cu corticoizi inhalatori cu particule mici care pătrund la acest nivel?

Introduse pe cale „neortodoxă“ în BPOC – printr-o contaminare indusă de utilitatea lor dovedită în astmul bronșic, CSI au traversat un drum lung de la negație, la ambiguitate sau constatare a unui beneficiu real în asociere cu BADLA. Deși există presiuni să se reactualizeze ghidurile legate de această clasă de medicamente (peste 20 milioane de americani și europeni utilizându-le) sunt necesare încă multe studii randomizate pe diferite subtipuri de BPOC pentru a tranșa sau înclina balanța în favoarea unuia sau altuia din grupurile de partizani pro și contra<sup>26</sup>. Totuși nu trebuie să fim defetiști, chiar dacă nu se observă efectul spectaculos din astm. Important este ca pe viitor să avem un consens între tabere și să se identifice acele fenotipuri din cadrul BPOC sensibile la corticoizi.

### Bibliografie

1. Suissa S. and P. J. Barnes – Inhaled corticosteroids in COPD: the case against P.J. *Eur Respir J* 2009; 34:13-16
2. Postma D.S. and P. Calverley P.- Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour, *Eur Respir J* 2009; 34:10-12
3. Jackevicius CA, Chapman KR. Prevalence of inhaled corticosteroid use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a survey. *Ann Pharmacother* 1997;31:160-164
4. Anon. Respiratory Disease Specific Programme 2000-2007. Macclesfield, Adelphi Group Products, 2008
5. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65
6. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, et al. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:927-933
7. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-338
8. La Vecchia C, Fabbri LM. Prevention of death in COPD. *N Engl J Med* 2007;356:2211-2212
9. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-846
10. Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167:492-499
11. Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967-1976
12. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-166
13. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;1:742-750.
14. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953
15. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909
16. Van der Valk P, Monnikhof 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
17. Wouters EF, 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: 480-487
18. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789
19. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-997
20. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1802-1811.
21. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MME, et al. Effects of 30 vs 6 months treatment with inhaled fluticasone propionate (FP) with or without salmeterol (S) on FEV<sub>1</sub>, PC20, and health status in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A133
22. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1592-1596
23. Barnes NC, Qiu Y-S, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743
24. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. Effects of 30 vs 6 months treatment with inhaled fluticasone (FP) with or without salmeterol (S) on bronchial inflammation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A133
25. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542-548
26. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-2416