

## REFERATE GENERALE

# Corticoterapia inhalatorie în BPOC și riscul pneumoniei

Mimi Nițu<sup>1</sup>, Diana Medregoniu<sup>2</sup>, Mihai Olteanu<sup>1</sup>, A. Golli<sup>1</sup>, Mădălina Olteanu<sup>1</sup>,  
Alin Măceșeanu<sup>2</sup>, Robert Medregoniu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

<sup>2</sup>Spitalul Clinic „V. Babeș”, Clinica de Pneumoftiziologie, Craiova

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

### REZUMAT

Există o continuă preocupare legată de creșterea riscului de pneumonie la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) care utilizează corticoterapie inhalatorie. În această lucrare ne propunem să redăm câteva dintre rezultatele studiilor de specialitate referitoare la această problemă

**Cuvinte cheie:** corticoterapie inhalatorie, BPOC, pneumonie

### ABSTRACT

**Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia**

Concern is continuing about increased risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who use inhaled corticosteroids. The aim of this work is to present a few results from the literature about this problem.

**Key words:** inhaled corticosteroids, COPD, pneumonia

În prezent bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) afectează aproximativ 600 milioane oameni din lumea întreagă.

În Europa sunt înregistrați 16 milioane de bolnavi cu BPOC și anual se declară 200.000-300.000 de decese din această cauză, aceasta însemnând 20-30 de decese prin BPOC înregistrate pe oră. România ocupă locul trei în Europa ca rată a mortalității prin BPOC la bărbați (60%/000), după Ungaria și Irlanda.

Pneumonia comunitară reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni infecțioase cu o incidență de 5-10 la 1000 de adulți pe an<sup>1</sup>.

BPOC este unul dintre cei mai importanți factori de risc care pot complica cursul unei pneumonii, mortalitatea fiind invers corelată cu VEMS<sup>2</sup>.

Este bine cunoscut faptul că, corticoizii inhalatori (CSI) asociați sau nu cu beta agonisții de lungă durată, reduc incidența exacerbărilor și îmbunătățesc calitatea vieții la pacienții cu BPOC.

Conform ghidului GOLD din stadiul III de severitate al BPOC se adaugă la medicația bronhodilatatoare glucocorticoizi inhalatori în caz de exacerbări repetate (trei exacerbări în ultimii trei ani).

În studiul TORCH efectuat pe perioada observațională de 3 ani, pentru prima dată, rezultatele au arătat însă că CSI (fluticazona) cresc riscul de pneumonie comunitară<sup>3</sup>. Acest lucru a fost ulterior confirmat și de către alte trialuri randomizate<sup>4,5</sup>. Unele au menționat un risc de 50% pentru pneumonia comunitară la pacienții care folosesc corticoterapie inhalatorie. Ernst și colegii raportau într-un alt studiu o creștere a riscului de spitalizări pentru pneumonie la 70% la această categorie de pacienți, iar alt studiu a arătat o creștere a riscului cu 34%. După cum se observă, rezultatele diferă între studii și, pe când unele raportează un risc crescut, altele prezintă un risc redus.

Riscul excesiv crescut pare să afecteze în principal pacienții care primesc corticoterapie inhalatorie depășind 1000

micrograme/zi beclometazonă sau echivalent. Acest lucru a fost redat de către un mare studiu observațional canadian incluzând aproximativ 100.000 (cazuri și martori) care a evidențiat acest risc doză-dependent pentru pneumonie la pacienții cu BPOC utilizând corticoterapia inhalatorie<sup>6</sup>.

Recent, două meta-analize au fost publicate, acestea incluzând toate trialurile randomizate publicate cu corticoterapie inhalatorie<sup>7,8</sup>. Ambele analize au confirmat creșterea riscului pentru pneumonie comunitară la pacienții cu BPOC care au primit corticoterapie de lungă durată inhalatorie. S-a observat însă o semnificativă heterogenitate între studiile incluse, iar autorii meta-analizelor s-au abținut în a formula o concluzie finală.

Mecanismele fiziopatologice care pot contribui la creșterea riscului pentru pneumonie în timpul tratamentului cu corticoterapie inhalatorie nu sunt încă cunoscute.

Un rol îl poate avea influența acestor medicamente asupra sistemului imun celular, cum ar fi fagocitoza macrofagelor alveolare sau, de asemenea, poate fi importantă alterarea imunității umorale prin reducerea secreției Ig A.

În aditie, există diferențe între modurile de acțiune și metabolizarea diferiților corticoizi inhalatori, care pot duce la efecte diferite asupra imunității locale. Această variabilitate poate deveni importantă la pacienții cu colonizare cronică cu bacterii patogene a căilor aeriene, bacterii care au fost identificate ca un factor de risc relevant pentru exacerbările din BPOC<sup>9,10</sup>.

O meta-analiza actuală efectuată de Don Sin și colegii, publicată în septembrie 2009 în Lancet, evidențiază câteva din limitările celor 2 meta-analize menționate anterior<sup>11</sup>. În primul rând diagnosticul de acuratețe nu a fost cert, din moment ce multe evenimente nu au fost validate neîntrunind criteriile pentru pneumonie, inclusiv radiografia pulmonară.

Sensibilitatea și specificitatea variabilelor clinice este joasă, și de aceea stabilirea diagnosticului de pneumonie comunitară numai pe baza observațiilor clinice s-a dovedit nereală<sup>13</sup>.

În particular, diferența între pneumonia comunitară și exacerbările acute din BPOC este dificilă. Această problemă există de asemenea și la pacienții care au fost spitalizați, cuprinși în loturile meta-analizelor actuale. Spitalizarea acestor pacienți crește probabilitatea unui diagnostic autentic de pneumonie comunitară, însă rămân totuși anumite incertitudini. Controversa este dată de faptul că spitalizările pentru pneumonie sunt de obicei mai bine documentate de imagistică (Rx) și de investigațiile de laborator și sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate substanțială.

Unele studii au evidențiat un risc crescut de pneumonie la pacienții care sunt sub tratament cu corticoterapie inhalatorie, dar această creștere nu a afectat mortalitatea și morbiditatea acestor pacienți. Aceste rezultate par uimitoare, având în vedere faptul că pneumonia comunitară este asociată cu o mortalitate de 8%, mortalitatea intraspitalicească fiind de 14%<sup>14</sup>.

Aceste descoperiri pot sugera faptul că, corticoterapia inhalatorie poate cauza pneumonie comunitară mai frecvent, dar episoadele sunt de severitate redusă.

Al doilea amendament adus meta-analizelor anterioare a fost acela că niciuna dintre acestea nu a avut acces la date despre caracteristicile pacientului și astfel nu au putut fi corect ajustați factorii confuzionali ca: vârsta, funcția plămânilor sau comorbiditățile.

Pentru a ajusta aceste limitări, Don Sin și colaboratorii au pus laolaltă datele despre caracteristicile pacienților, împreună cu rezultatele a 7 trialuri clinice cu budesonide inhalator pentru stabilirea efectelor acestuia asupra oricărui eveniment advers pneumonic la pacienții cu BPOC<sup>11,12</sup>. În acest studiu – publicat în LANCET 2009, s-a arătat ca budesonidul cu sau fără beta 2 agonisti de lungă durată nu este asociat cu creșterea riscului de pneumonie raportată ca un eveniment advers sau un eveniment advers serios.

Ajustările pentru potențialii factori confuzionali ca vârsta, funcția pulmonară de bază, statusul de fumător nu afectează rezultatele legate de ambele selecții de tratament (budesonid și budesonid asociat cu beta 2 agonisti de lungă durată) și rezultate. În general, riscul de pneumonie ca un efect advers al corticoterapiei inhalatorii a fost scăzut în ambele grupe de tratament (aprox. 3%), procente asemănătoare cu alte trialuri BPOC (TORCH și UPLIFT) și depășește incidența pneumoniei la pacienții fără BPOC cu mai mult de 10 ori<sup>3,15</sup>.

Aceste rezultate diferă de meta-analizele lui Drummond și colegii, care au raportat un risc crescut de pneumonie ca un eveniment advers chiar serios la pacienții cu BPOC tratați cu corticoterapie inhalatorie comparativ cu cei cu placebo sau beta 2 agonisti de lungă durată.

Oricum, motivele exacte ale discordanțelor acestor descoperiri sunt necunoscute existând însă câteva potențiale explicații.

Una dintre explicații a fost faptul că niciuna dintre meta-analize nu a avut acces la date despre caracteristicile pacienților, neputându-se astfel evalua adecvat sau ajusta potențialii factori confuzionali.

În al doilea rând, aceste meta-analize au pus laolaltă toate aceste trialuri randomizate cu corticoizi inhalatori și care, în majoritate erau axate pe studii cu fluticazonă, neputându-se astfel evalua posibilele diferențe între diferiți compuși steroidieni.

Toți glucocorticoizii acționează asupra aceluiași receptor glucocorticoid, dar fiecare are proprietățile lui unice farmacocinetice, care pot cauza efecte clinice diferite<sup>16</sup>.

Budesonidul, de exemplu, este mai rapid eliminat din căile aeriene înainte de a scădea substanțial imunitatea locală și să permită proliferarea bacteriană care este avantajată din moment ce bacteria este prezentă în mod cronic în căile aeriene (la 30-50% din pacienții cu BPOC moderat-sever)<sup>17</sup>. Mai mult, comparativ cu fluticazona, budesonidul poate fi mai puțin efectiv (cel puțin in vitro) în supresarea producerii de citokine pro-inflamatorii de către macrofagele alveolare și celulele epiteliale ale căilor aeriene ca răspuns la stimularea lipopolizaharidelor<sup>18</sup>.

Drummond și colegii sugerează că riscul de pneumonie poate fi doză-dependent; de aceea o doză scăzută de glucocorticoid ar fi putut scădea riscul de pneumonie la pacienții care primesc budesonide<sup>8</sup>. Două studii, însă, care au utilizat doze reduse de fluticazonă (500 micrograme/zi în loc de 1000 micrograme/zi) au raportat risc crescut de pneumonie, contrazicând această ipoteză<sup>19,20</sup>.

Studii viitoare ar trebui să clarifice mecanismele prin care corticoizii inhalatori contribuie la pneumonie și cum este modificat acest risc prin diferențele date de dozare și farmacocinetice.

Cu toate că fluticazona a fost asociată cu creșterea riscului de pneumonie ca un efect advers serios, niciunul dintre

studii nu a asociat corticoterapia inhalatorie cu creșterea mortalității din pneumonie. În mod consecvent, Don Sin și colaboratorii nu au găsit vreo diferență între mortalitatea legată de pneumonie între grupurile tratate cu budesonide și cele control.

S-a observat că cei mai importanți doi determinanți ai pneumoniei ca un eveniment advers serios au fost vârsta avansată și reducerea funcției pulmonare. Sexul, statusul de fumător și indexul de masă corporală nu au fost semnificativ asociați. S-au înregistrat rapoarte crescute despre pneumonie ca un afect advers, dar nu ca un eveniment advers grav în Danemarca.

În UPLIFT, rapoartele despre pneumonie ca eveniment advers au fost de 3 ori mai mari în Danemarca decât în alte 35 țări incluse în studiu (36% versus 12% în Argentina, Australia, Austria, Belgia, Brazilia, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Grecia etc.)<sup>17</sup>.

Descoperirile a două mari studii despre astm care au inclus 7221 și respectiv 17862 participanți au raportat de asemenea un risc crescut de 4 ori de pneumonie ca efect advers în centrele daneze decât în alte 36 țări studiate (10,3 versus 2,7 în trei ani)<sup>21,22</sup>. Această discordanță poate fi dată de respectarea criteriilor de includere în studii.

Una dintre limitările meta-analizelor anterioare este reprezentată de faptul că toate cazurile incluse în studii au fost observate pe o perioadă de maxim un an. Sunt de așteptat studii mai lungi, deoarece există variații sezoniere în incidența pneumoniilor comunitare.

Pentru moment însă, nu este nici un motiv să deviem de la recomandările curente ale ghidurilor pentru utilizarea corticoizilor inhalatori. În evaluarea siguranței oricărui medicament, rata beneficiu-risc este un important criteriu.

### Concluzii

1. În studiile viitoare asupra BPOC, definiția pneumoniei comunitare care să întrunească criteriile ghidurilor internaționale ar trebui să devină un standard, și toate cazurile cu suspiciune de pneumonie ar trebui să aibă radiografii pulmonară.

2. Adicional, funcția pulmonară ar trebui testată obligatoriu în studiile asupra pneumoniei, pentru a facilita evaluarea severității BPOC, cât și pentru a se corela severitatea bolii cu evoluția clinică a pneumoniei.

3. În evaluarea rolului corticoizilor inhalatori, rata pneumoniei comunitare poate afecta utilizarea clinică a acestor droguri dacă există vreo suspiciune de morbiditate și mortalitate adițională. Dar aceste semnale nu au fost găsite în nici un studiu discutat aici.

Mai important este faptul că rata exacerbărilor, care poate avea un important efect asupra prognosticului pacienților cu BPOC, poate fi mult redusă prin corticoterapie inhalatorie.

4. Îmbunătățirea calității datelor reprezintă singura cale pentru un răspuns adecvat la întrebarea referitoare la existența unui risc de pneumonie în utilizarea corticoterapiei inhalatorii.

### Bibliografie

1. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:127-35
2. Restrepo MI et al COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28:346-51
3. Calverley PM et al TORCH investigators Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89
4. Wedzicha JA, Calverley PM. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26
5. Kardos P, Wencher M et al Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:144-49
6. Ernst P, Gonzalez AV et al Inhaled corticosteroid use in COPD and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Crit Care Med* 2007; 176:162-66
7. Singh S, Amin AV Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in COPD: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:219-29
8. Drummond MB, Dasenbrook EK et al Inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: a systematic review. *JAMA* 2008; 300:2407-16
9. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370:786-96
10. Von Baum H, Marre R Community-acquired pneumonia though enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2009
11. Sin DD, Tashkin D, Zhang X Budesonide and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374:712-19
12. Von Baum H, Welte T, Marre R et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia *BMC Infect Dis* 2009; 9:62
13. Metlay J Pet et al Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278:1440-45
14. Welte T, Suttrop N et al Community-acquired pneumonia competence network. *Infection* 2004; 32:234-38
15. Tashkin DP, Celli B et al. A 4 year trial of tiotropium in COPD. *N Engl J Med* 2008; 359:54
16. Esmailpour N, Hogger P Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:151-54
17. Rossel A, Monso E Microbiologic determinants of exacerbation in COPD. *Arch Intern Med* 2005; 165:891-97
18. Ek A, Larson K et al Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999; 54:691-99
19. Ferguson GT, Anzueto A et al Effect of fluticasone propionate/salmeterol or salmeterol on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102:1099-108
20. GlaxoSmithKline. Protocol summary for SCO100250 (accessed July 28, 2009)
21. Sheffer AL, Silverman M et al Long term safety of once-daily budesonide in patients with early-onset mild persistent asthma: results of START study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:48-54
22. Pauwels RA, Sears MR et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22:787-94