

## Uso degli steroidi inalatori e rischio di fratture\*

Richard Hubbard, DM; Anne Tattersfield, MD; Chris Smith, MA; Joe West, PhD;  
Liam Smeeth, PhD; Astrid Fletcher, PhD

**Premessa:** Studi precedenti hanno dimostrato un'associazione tra l'uso degli steroidi inalatori e le fratture, ma è discusso se l'entità di questa associazione è dovuta agli steroidi inalatori o ad altri fattori correlati, come ad esempio la gravità dell'ostruzione delle vie aeree. Riportiamo un nuovo approccio con il quale abbiamo combinato i dati su persone con un'ostruzione delle vie aeree da un ampio studio del Medical Research Council sulla valutazione e la gestione di persone anziane in comunità con dati longitudinali dalle loro registrazioni computerizzate in medicina generale.

**Metodi:** La coorte include 1671 partecipanti allo studio con una diagnosi di asma o BPCO (età media 80,6 anni). Abbiamo determinato la relazione tra esposizione a corticosteroidi inalatori ed il tempo per la prima frattura usando la regressione di Cox, tenendo conto di un'ampia gamma di fattori potenzialmente confondenti.

**Risultati:** Durante un periodo di osservazione medio di 9,4 anni, 982 pazienti (59%) hanno ricevuto una prescrizione per un corticosteroide inalatorio e 187 hanno avuto una frattura. Dopo un aggiustamento per età e sesso, abbiamo riscontrato un aumento del rischio di frattura dose-correlato con l'esposizione a corticosteroidi inalatori (rapporto proporzionale per un dosaggio medio quotidiano > 601 µg, 2,53, intervallo di confidenza [IC] da 1,65 a 3,89; trend complessivo  $p < 0,0001$ ). Questi risultati erano simili dopo aggiustamento per esposizione a corticosteroidi orali, diagnosi di ostruzione delle vie aeree, fratture precedenti e uso di broncodilatatori (rapporto proporzionale 4,21, IC del 95% da 2,19 a 8,13) ed anche nel sottogruppo di persone senza esposizione a corticosteroidi orali (rapporto proporzionale 4,54; IC del 95% da 1,23 a 16,74).

**Conclusioni:** I nostri risultati forniscono ulteriore evidenza che l'uso di corticosteroidi è un fattore di rischio indipendente per frattura.

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 4:12-18*)

**Parole chiave:** densità minerale ossea; studio di coorte; frattura; corticosteroidi inalatori

**Abbreviazioni:** IC = intervallo di confidenza; MRC = Consiglio di Ricerca Medica

I corticosteroidi inalatori sono ampiamente utilizzati,<sup>1</sup> ma possono avere eventi avversi sistemici come la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario ed escoriazioni.<sup>2-5</sup> Dalla prospettiva della salute pubblica, tuttavia, la più grande preoccupazione è il possibile aumento del rischio di frattura.<sup>6</sup> Il tasso di declino della densità minerale ossea in 3 anni è stato misurato in sottogruppi in due ampi studi clinici<sup>2,3</sup> di corticosteroidi inalatori in pazienti con COPD con risultati conflittuali. Il tasso di declino non era aumentato in pazienti che ricevevano budesonide, 800 µg/die, nello studio della European Respiratory Society sulla BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva;

ma era aumentato, nel rachide lombare e nel collo femorale, nei pazienti che ricevevano triamcinolone acetone, 1,200 µg/die, nel più ampio Lung Health Study.<sup>2</sup> Tre ampi studi osservazionali<sup>7-9</sup> hanno riportato una relazione inversa tra la dose di corticosteroide inalatorio e la densità minerale ossea.

Quattro studi<sup>10-13</sup> hanno indagato la relazione tra l'esposizione al corticosteroide inalatorio e la frattura usando banche-dati sanitarie; ed, anche se tutte hanno dimostrato un'associazione tra le due, c'è disaccordo se i corticosteroidi inalatori contribuiscano direttamente a questa associazione oppure se tutto è

dovuto a fattori confondenti. Gli studi sono stati limitati da una breve durata di follow-up, in entrambi i casi < 4 anni e dalla mancanza di informazione su un numero di variabili confondenti potenzialmente importanti, come ad esempio l'attività fisica, le attività di vita quotidiana e lo stato socio-economico. Per superare questi problemi, noi abbiamo combinato i dati raccolti durante lo studio Medical Research Council (MRC) con dati computerizzati di medicina generale sulla valutazione e gestione degli anziani in comunità con 9 anni di follow-up. Questo ci ha consentito di quantificare la relazione dose-riposta tra l'uso di corticosteroidi inalatorio e frattura.

## MATERIALI E METODI

### La raccolta dati

Il MRC trial<sup>14,15</sup> sulla valutazione e gestione degli anziani nella comunità è uno studio ampio, randomizzato, basato sulla comunità, che confronta differenti metodi di screening multidimensionale in persone con età  $\geq 75$  anni. I partecipanti allo studio sono stati reclutati in medicina generale tra il gennaio 1995 e il febbraio 1999. La percentuale di risposta complessiva per questo studio è stata del 78%.<sup>14</sup> I partecipanti hanno completato un questionario che forniva dettagli di circostanze domestiche, attività di vita quotidiana, sintomi medici, abitudine al fumo e consumo di alcool. Il trial MRC, inclusa la revisione degli archivi di cura primaria, è stato approvato dal locale comitato etico di ricerca ed il consenso informato era stato ottenuto per rivedere gli archivi di cura primaria e secondaria.

La raccolta degli archivi computerizzati di medicina generale è stata fatta in collaborazione con un software di pratica generale (EMIS; Egton Medical Information Systems; Leeds, UK) e i

\*Dalla Division of Epidemiology and Public Health (Drs. Hubbard, West, e Mr. Smith) e Division of Respiratory Medicine (Dr. Tattersfield), University of Nottingham, Nottingham; Department of Epidemiology and Population Health (Drs. Smeeth e Fletcher), London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

Questo lavoro è attribuito all'Università di Nottingham, Division of Epidemiology and Public Health, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital.

L'idea originale è dei Drs. Hubbard e Tattersfield. Lo studio è stato disegnato da Drs. Hubbard, Tattersfield, Smeeth, Fletcher, e Mr. Smith. La raccolta dei dati ed il coordinamento sono stati condotti da Dr. Hubbard e Mr. Smith e l'analisi è stata eseguita dai Drs. Hubbard, West e Mr. Smith. Tutti gli autori hanno contribuito alla scrittura ed alla pubblicazione del manoscritto finale.

Il finanziamento è stato fornito dal Wellcome Trust.

Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi.

Manoscritto ricevuto il 30 gennaio 2006; revisione accettata l'1 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Richard Hubbard, DM, Respiratory Medicine, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital, NG5 1PB, Nottingham, UK; e-mail: [Richard.Hubbard@nottingham.ac.uk](mailto:Richard.Hubbard@nottingham.ac.uk)

(CHEST 2006; 130:1082-1088)

nostri metodi sono stati progettati per preservare l'anonimato dei pazienti. Lo studio MRC include 106 ambulatori di medicina generale, ma per questo studio abbiamo contattato solamente i 49 ambulatori che usano EMIS. Trentanove ambulatori erano d'accordo nel prendere parte allo studio e noi siamo stati in grado di raccogliere gli archivi computerizzati di pratica generale da 31 ambulatori. Abbiamo estratto informazioni su tutte le prescrizioni di corticosteroidi inalatori, orali e iniettivi, tutti gli episodi di frattura e le diagnosi di comorbidità da tutti questi archivi computerizzati.

### Analisi

I dati di ingresso dello studio MRC sono stati usati come nostro dato di partenza (Figura 1) ed il tempo per la prima frattura era il nostro obiettivo. La fine dello studio era la data finale della raccolta computerizzata dei dati (1 ottobre 2002) o la data di morte o della prima frattura. Il tempo personale occasionale per ogni partecipante era calcolato come differenza tra la data di inizio e di fine e tutte le fratture durante questo periodo erano riferite come episodi di frattura. Per questo studio, abbiamo limitato la raccolta dei dati alle persone con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree (asma, BPCO o entrambe) per stabilire un archivio nel quale ognuno poteva essere potenzialmente eleggibile per ricevere un corticosteroide inalatorio. Noi abbiamo identificato tutte le prescrizioni di corticosteroidi durante il tempo personale di occasionale e calcolato la dose totale per ogni esposizione, considerando equipotenti tutti i corticosteroidi inalatori. Abbiamo ipotizzato che l'impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura dovesse correlare più strettamente alla dose cumulativa dei corticosteroidi inalatori in tutta la vita.

Noi non avevamo le registrazioni delle prescrizioni di tutta la durata della vita, così, abbiamo modellato l'impatto dei corticosteroidi inalatori usando la dose media giornaliera come la miglior stima disponibile dell'esposizione cumulativa. Abbiamo raggruppato la dose media giornaliera dei corticosteroidi inalatori come segue:  $\leq 200$   $\mu\text{g}$ , da 201 a 400  $\mu\text{g}$ , da 401 a 600  $\mu\text{g}$ , e  $> 601$   $\mu\text{g}$ . Abbiamo convertito tutte le prescrizioni di corticosteroidi orali in equivalenti di prednisolone, calcolato l'esposizione media annuale per ogni persona e diviso questi dati in quintili. Abbiamo ripetuto questo processo per i corticosteroidi iniettivi usando il numero di prescrizioni come stima della dose. Abbiamo subclassificato il tipo di ostruzione delle vie aeree secondo la diagnosi registrata dai Medici di Medicina Generale come asma, BPCO o entrambe. Abbiamo identificato tutte le prescrizioni per  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione, calcolato il tasso di prescrizione media annuale di questi farmaci per ogni persona e diviso questi dati in quintili. Abbiamo derivato altri marker della gravità dell'ostruzione del flusso delle vie aeree, inclusi l'uso del nebulizzatore, e le prescrizioni di teofillina e  $\beta$ -agonisti a lunga

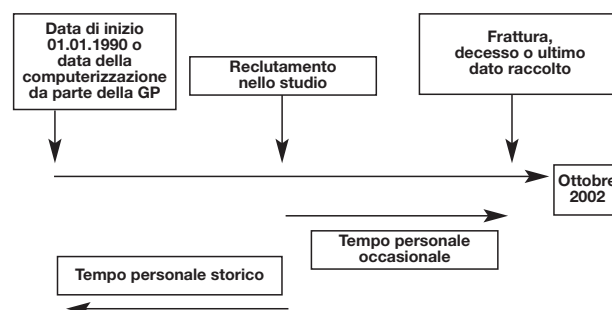


FIGURA 1. Rappresentazione schematica del disegno dello studio. GP = pratica generale.

durata d'azione. Abbiamo anche analizzato gli archivi computerizzati di pratica generale antecedenti la data d'inizio dello studio, che abbiamo definito come storici (Figura 1). Poiché molti studi sono stati computerizzati negli ultimi anni ottanta e nei primi anni novanta, abbiamo deciso arbitrariamente di ignorare i dati prima del 1 gennaio 1990 ed abbiamo definito l'origine dei nostri dati storici come il primo evento registrato dopo questo punto. Abbiamo poi calcolato il tempo personale storico come la differenza tra l'origine storica e la data d'inizio dello studio ed usato un processo simile a quello abbozzato precedentemente per estrarre i dati esposti.

Abbiamo confrontato l'incidenza di frattura durante il tempo personale occasionale tra le persone con e senza esposizione a corticosteroidi inalatori usando il modello di regressione di Cox (Stata version 7.0; StataCorp LP; College Station, TX). Inizialmente abbiamo controllato proprio gli effetti dell'età (in gruppi di età di 5 anni) e del sesso, denominandolo *modello basale*. Abbiamo poi installato un modello che includeva *a priori* tutti gli elementi confondenti: incidenti medi annuali ed esposizione storica a corticosteroidi, uso medio annuale storico di corticosteroidi inalatori, uso di broncodilatatori, diagnosi di ostruzione delle vie aeree e precedenti fratture. Abbiamo esplorato gli effetti potenzialmente confondenti dell'esposizione di altri variabili aggiungendo ciascuna di queste variabili al nostro modello basale, conservando qualsiasi variabile che cambiava il tasso proporzionale per incidenti per i corticosteroidi inalatori > 10% in un modello multivariato. In questo modo le variabili esaminate includevano le diagnosi registrate al computer di epilessia, malattie cerebrovascolari, morbo di Parkinson ed artrite reumatoide; ed un numero di variabili derivate dal questionario dello studio che includevano risposte se le persone riportavano di vivere da sole o no; problemi con il riscaldamento della casa; cadute; livello di attività auto-risportata; continenza; attività di vita quotidiana; dispnea auto-risportata; problemi finanziari; abitudine al fumo di tutta la vita; consumo di alcool; punteggio di privazione socioeconomico derivato dal codice (il punteggio di Carstairs, che è derivato da quattro indicatori di censo: bassa classe sociale, mancanza dell'auto di proprietà, sovraffollamento e disoccupazione maschile); e punteggio sulla densità della popolazione (calcolato usando i dati del censimento del 1991 al livello enumerativo del distretto). Abbiamo controllato i supposti

rischi proporzionali del nostro modello finale tramite log-log plots e residui Schoenfeld nel tempo.

## RISULTATI

La nostra coorte iniziale includeva 10.552 pazienti, ma la raccolta dei dati era limitata ai pazienti con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree che includeva 1.671 persone, delle quali 947 (57%) erano femmine (Tabella 1). Tutti i successivi risultati derivano da questa banca dati. L'età media alla data d'inizio era di 80,6 anni ed il numero medio di anni per persona occasionale e storico era di 4,7 (DS 1,9) e 4,7 (DS 1,9) rispettivamente, con una durata media totale del follow-up di 9,4 anni.

Un totale di 982 pazienti (59%) aveva ricevuto una o più prescrizioni per un corticosteroide inalatorio durante il tempo personale occasionale (Tabella 1) e la dose media giornaliera prescritta era di 219 µg (gamma di interquartile da 80 a 443 µg). Tra queste persone, 722 avevano ricevuto prescrizioni solamente per beclometasone dipropionato; 102 solamente per budesonide; 31 solamente per fluticasone propionato; 9 per tutti i 3 corticosteroidi inalatori; 63 per beclometasone dipropionato e budesonide; 47 per beclometasone dipropionato e fluticasone propionato; e 8 per budesonide e fluticasone propionato. Un totale di 773 pazienti avevano ricevuto una prescrizione per un corticosteroide inalatorio durante il tempo personale storico (dose media di 135 µg; gamma di interquartile da 43 a 343 µg); di questi, 701 pazienti avevano anche ricevuto una prescrizione occasionale per un corticosteroide inalatorio. Delle 689 persone che avevano una prescrizione per

**Tabella 1—Demografia della popolazione, incidenza di frattura ed esposizione a corticosteroidi**

Variabili	Esposizione a corticosteroidi inalatori	
	Non esposti (n = 689)	Esposti (n = 982)
Sesso, N (%)		
Maschi	305 (18)	563 (34)
Femmine	384 (23)	419 (25)
Età media, anni	81,0	80,3
Incidenti fratture, N	69	118
Totale incidenti persona-anno	3.187	4.714
Tasso occasionale frattura per 1.000 persone-anno	21,7	25,0
Fratture storiche, N	107	154
Diagnosi di ostruzione delle vie aeree, N		
Asma	306	468
BPCO	304	186
Asma e BPCO	79	328
Esposizione storica a corticosteroidi inalatori, N	72	701
Esposizioni occasionale a corticosteroidi orali	160	529
Esposizione storica a corticosteroidi orali, N	95	317
Punteggio mediano di Carstairs (intervallo interquartile)	-1,14 (-2,51 a 1,56)	-1,63 (-2,69 a 1,46)

**Tabella 2—Relazione tra incidenza di fratture e dose di esposizione a corticosteroidi inalatorio ed orale**

Esposizione	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Occasionali corticosteroidi inalatori, µg/die†			
Nessuno	69	1	
1-200	46	0,86	0,59-1,25
201-400	24	1,02	0,64-1,62
401-600	18	1,94	1,15-3,29
> 601	30	2,53	1,65-3,89
Storici corticosteroidi inalatori, µg/die‡			
Nessuno	96	1	
1-200	50	0,96	0,68-1,35
201-400	19	1,34	0,82-2,20
401-600	12	1,36	0,74-2,50
> 601	10	1,57	0,82-3,02
Quintile di esposizione occasionale annua ai corticosteroidi orali (dose media, mg)§			
Nessuno	105	1	
1 (23)	10	0,68	0,35-1,29
2 (56)	17	0,77	0,46-1,29
3 (171)	20	1,19	0,74-2,93
4 (529)	17	1,50	0,90-2,50
5 (1.754)	18	2,20	1,33-3,63
Quintile di esposizione storica annua ai corticosteroidi orali (dose media, mg)§			
Nessuno	130	1	
1 (26)	7	0,80	0,37-1,71
2 (58)	16	1,31	0,77-2,20
3 (155)	12	1,54	0,85-2,79
4 (410)	17	2,13	1,28-3,58
5 (1.434)	5	1,12	0,46-2,74

\*Corretto per sesso ed età in fasce di 5 anni.

†Valore di p per trend < 0,0001.

‡Valore di p per trend di 0,09.

§Valore di p per trend di 0,01.

un corticosteroide orale durante il tempo personale occasionale, 529 pazienti avevano anche avuto una prescrizione occasionale di un corticosteroide inalatorio. Il numero di persone con una prescrizione di corticosteroidi orali durante il tempo personale storico era di 412, dei quali 317 pazienti avevano una prescrizione occasionale per un corticosteroide inalatorio. Non c'è stata associazione tra il punteggio di Carstairs e la prescrizione di un corticosteroide inalatorio.

Centottantasette persone hanno avuto una frattura occasionale, con un tasso per la prima frattura registrata di 23,7 per 1.000 persone-anno (Tabella 1). Nella nostra iniziale analisi, abbiamo trovato un aumento dose-correlato nell'incidenza di fratture in relazione all'incidenza ed all'esposizione storica di corticosteroide inalatorio ed orale (Tabella 2). Il rapporto proporzionale di persone con una dose media giornaliera > 600 µg era di 2,53 (intervallo di confidenza [IC] al 95% da 1,65 a 3,89), ed il valore di p sull'andamento complessivo era < 0,0001. Tra i nostri fattori di confondimento *a priori*, abbiamo trovato un marcato incremento nell'incidenza di

fratture in persone con precedenti fratture durante il tempo personale storico (rapporto proporzionale 2,24; IC al 95%, 1,63 a 3,06) ma non un aumento del rischio in associazione con l'uso di β-agonisti a breve durata d'azione, teofilline, β-agonisti a lunga durata d'azione, nebulizzatori e specifiche diagnosi di ostruzione delle vie aeree (Tabella 3). Per i nostri altri fattori potenzialmente confondenti, anche se l'associazione con il rischio di fratture è stata riscontrata nell'intera coorte (cioè, rapporto proporzionale per ogni caduta addizionale auto-riportata di 1,08; IC al 95%, da 1,04 a 1,12), nell'intero gruppo di persone con ostruzione delle vie aeree valutato in questo studio non abbiamo trovato evidenza di un aumentato rischio di fratture in associazione con il punteggio di Carstairs, la densità della popolazione locale, l'abitudine al fumo, il consumo di alcolici, la prescrizione di corticosteroidi iniettivi, la vita solitaria, le cadute auto-riportate, la dispnea, gli edemi alle caviglie e l'incontinenza, il livello di difficoltà riportata nel cammino, il taglio delle unghie, il vestirsi, il cucinare, l'eseguire lavori domestici, il salire le scale, il lavarsi e fare la spesa, diagnosi registrate dal medico

**Tabella 3—Relazione tra incidenza di frattura e variabili confondenti a priori**

Variabili	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Quantile del numero di prescrizioni annue occasionali di $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione (mediana)†			
Nessuno	62	1	
1 (0,2)	18	1,27	0,75-2,15
2 (0,6)	27	1,55	0,98-2,44
3 (1,8)	25	1,17	0,73-1,87
4 (3,7)	34	1,53	1,00-2,33
5 (8,0)	21	1,10	0,67-1,81
Uso occasionale di teofillina‡	19	1,13	0,70-1,82
Uso occasionale di nebulizzatore§	28	1,41	0,95-2,12
Uso occasionale di $\beta$ -agonista a lunga durata d'azione	28	1,10	0,98-1,23
Diagnosi di ostruzione delle vie aeree¶			
Asma	81	1	
BPCO	57	1,33	0,94-1,88
Asma e BPCO	49	1,34	0,94-1,93
Diagnosi storica di frattura#	57	2,24	1,63-3,06

\*Corretto per sesso ed età in fasce di 5 anni.

†Valore di p per trend di 0,2.

‡Valore di p per trend di 0,6.

§Valore di p per trend di 0,1.

||Valore di p per trend di 0,12.

¶Valore di p per trend di 0,15.

#Valore di p per trend di  $\leq 0,0001$ .

di epilessia, il morbo di Parkinson e le malattie cerebrovascolari.

I risultati del nostro modello che includeva tutti i fattori giudicati confondenti *a priori* erano simili a

quello del modello basale (trend per  $p < 0,001$ , Tabella 4). Non abbiamo trovato evidenza di interazione statistica tra i corticosteroidi inalatori ed orali ( $p = 0,75$ ) e quando abbiamo stratificato le analisi

**Tabella 4—Relazione tra corticosteroidi inalatori ed incidenza di frattura in un modello corretto per tutti i fattori confondenti a priori**

Esposizione $\mu\text{g}/\text{die}$	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Raccolta completa dei dati (n = 1.671)†			
Nessuna	69	1	
1-200	46	0,92	0,57-1,48
201-400	24	1,40	0,76-2,57
401-600	18	2,77	1,39-5,52
> 601	30	4,21	2,19-8,13
Mai esposti a corticosteroidi orali (n = 963)‡			
Nessuna	49	1	
1-200	23	1,29	0,68-2,41
201-400	9	2,42	0,93-6,28
401-600	3	2,60	0,68-9,88
> 601	6	4,54	1,23-16,74
Esposti in qualche occasione a corticosteroidi orali†			
Nessuna	20	1	
1-200	23	0,73	0,35-1,54
201-400	15	1,06	0,45-2,49
401-600	15	2,47	0,99-6,17
> 601	24	3,77	1,57-9,05

\*Corretto per fasce di 5 anni, sesso, esposizione storica a corticosteroidi inalatori, esposizione storica ed occasionale a corticosteroidi orali, quintile per uso di  $\beta$ -agonisti, uso di nebulizzatore, uso di teofillina e diagnosi di asma e/o BPCO.

†Valore di p per trend  $< 0,0001$ .

‡Valore di p per trend di 0,037.

sulla base dell'esposizione a corticosteroidi orali, i risultati erano simili nei due strati (Tabella 4). Nei nostri modelli finali, non abbiamo trovato evidenza di un effetto modificante per età, sesso o evidenza che i rischi proporzionali assunti fossero errati.

#### DISCUSSIONE

Abbiamo descritto una analisi di coorte prospettica di 1.671 persone con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree, con un'età media di 81 anni, dei quali era disponibile la storia diagnostica e di prescrizioni di 9,4 anni. Noi abbiamo trovato una relazione dose-risposta tra l'uso di corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura che era indipendente dagli incidenti, dalla esposizione pregressa ai corticosteroidi orali, dallo specifico tipo di diagnosi di ostruzione delle vie aeree, dall'uso di broncodilatatori, dalle attività di vita quotidiana riportate dal paziente, dall'attività fisica e dallo stato socio-economico. I nostri riscontri forniscono ulteriore evidenza che i corticosteroidi inalatori hanno eventi avversi sulle ossa.

Il nostro studio è stato disegnato per combinare i vantaggi delle prescrizioni dettagliate ed i dati diagnostici disponibili negli archivi computerizzati nella medicina generale nel Regno Unito, con ampia informazione su potenziali fattori confondenti, come ad esempio l'attività fisica, contenuta nello studio MRC di valutazione e gestione delle persone anziane nella comunità. I potenziali limiti del nostro studio che meritano considerazione sono la potenza statistica, l'età avanzata dei partecipanti allo studio, i residui confondenti per l'esposizione pregressa a corticosteroidi orali, inoltre errori possono sorgere dalla gravità dell'ostruzione delle vie aeree. Anche se la nostra coorte è ampia, con un periodo di osservazione della durata di più del doppio confrontata con gli studi precedenti più lunghi,<sup>12</sup> abbiamo avuto una insufficiente potenza statistica per intraprendere una analisi sistematica dei siti di frattura individuale. Tutti i partecipanti del nostro studio avevano > 75 anni di età all'inizio dello studio; e, poiché le fratture aumentano marcatamente con l'età, questo aumentava la potenza statistica disponibile per il nostro studio. Tuttavia, l'età elevata della nostra coorte può significare che i pazienti che contraggono una BPCO grave ad un'età più giovane sono esclusi dal nostro studio. Poiché i pazienti con una patologia più lieve dovrebbero avere un livello più basso di esposizione a corticosteroidi inalatori, è possibile che abbiamo sottostimato il reale impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura nel nostro studio. Nella nostra analisi, noi abbiamo fatto la cauta supposizione che tre differenti corticosteroidi inalatori sono equipotenti riguardo al rischio di frattura,

in particolare perché al momento attuale ci sono dati insufficienti disponibile per assegnare precise dosi equivalenti per gli eventi avversi sistemici dei differenti corticosteroidi inalatori. In aggiunta, come negli studi precedenti, non avevamo dati sulle prescrizioni di corticosteroidi orali prima di iniziare lo studio. Il nostro studio include dati dettagliati sulle prescrizioni riguardanti l'esposizione a corticosteroidi orali per una media di 9,4 anni, il che ci permette di aggiustare per l'esposizione a corticosteroidi orali in maniera più completa rispetto agli studi precedenti. In generale, nel nostro studio il livello di esposizione a corticosteroidi orali era basso, con una dose annuale mediana soltanto di 144 mg di prednisolone in individui esposti, equivalenti a soltanto un breve ciclo di prednisolone all'anno. Nella nostra analisi, abbiamo corretto attentamente per l'esposizione a corticosteroidi orali occasionale e storica, e ciò non ha modificato i nostri risultati. Inoltre, la relazione dose-risposta tra i corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura era simile in persone con o senza qualsiasi esposizione ai corticosteroidi orali. Studi precedenti<sup>16</sup> hanno riportato una diretta correlazione tra la gravità dell'ostruzione delle vie aeree misurata con il FEV<sub>1</sub> e la densità minerale ossea. Senza le misurazioni di FEV<sub>1</sub>, noi non siamo in grado di controllare direttamente la gravità dell'ostruzione delle vie aeree; ma l'uso di farmaci aggiuntivi, che hanno precedentemente dimostrato di non correlare con la gravità dell'ostruzione delle vie aeree nelle banche dati di medicina generale, non sembra predire il rischio di frattura.<sup>17</sup> È pertanto improbabile che il confondimento per la gravità dell'ostruzione delle vie aeree sia un importante fattore nel nostro studio.

I risultati di un nostro precedente studio osservazionale<sup>8</sup> sui corticosteroidi inalatori e la densità minerale ossea suggeriscono che è la dose cumulativa in tutta la vita di corticosteroidi inalatori che determina il danno osseo. Poiché noi non avevamo i dati prescrittivi di tutta la vita, abbiamo usato la dose media giornaliera nel nostro modello come la miglior stima possibile. I nostri risultati hanno bisogno di essere interpretati tenendo questo in mente, tuttavia sebbene essi suggeriscano che il rischio di frattura è raddoppiato nelle persone che hanno usato una media di  $\geq 400$   $\mu\text{g}/\text{die}$  di corticosteroidi inalatorio per una media di 4,7 occasione persona-anno, in realtà molte di queste persone avranno usato corticosteroidi inalatori per un periodo più lungo di questo. I risultati non potrebbero quindi essere direttamente estrapolati in un singolo individuo proprio partendo dall'assunzione di un corticosteroidi inalatorio con il quale il rischio è probabilmente più basso e in future coorti di persone che possono usare corticosteroidi inalatori per l'intera vita a partire

dall'infanzia nella quale il rischio sembra essere più elevato. Poiché il tempo del periodo di osservazione aumenta ulteriormente nelle banche dati di medicina generale, noi saremo in grado di muoverci usando marcatori di esposizione annuale di corticosteroidi inalatori ed orali per meglio stimare l'esposizione cumulativa ai corticosteroidi. Ultimamente però, per fornire le migliori stime dell'impatto dell'esposizione dei corticosteroidi sul rischio di frattura, abbiamo bisogno dei dati di esposizione di tutta la vita e questi non saranno disponibili per altri 30-50 anni.

Quattro studi precedenti<sup>10-13</sup> hanno usato dati computerizzati per stimare la relazione tra l'uso di corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura. Tutte hanno evidenziato un aumento dose-correlato nel rischio di frattura con l'uso di corticosteroidi inalatori nelle loro analisi iniziali, ma un limite maggiore di tutti questi studi era la breve durata del periodo di osservazione, che in ogni caso era < 4 anni. Tre studi<sup>10,12,13</sup> sono stati in grado di adattare per un recente uso di corticosteroidi orale e questo sembra spiegare alcune delle associazioni tra l'uso di corticosteroidi inalatorio ed il rischio di frattura. Due studi<sup>11,12</sup> sono stati aggiustati per la gravità della sottostante ostruzione delle vie aeree e di nuovo questo sembra spiegare alcune delle associazioni iniziali tra l'uso di corticosteroidi inalatorio ed il rischio di frattura. Nessuno degli studi precedenti è stato in grado di permettere simultaneamente un'esposizione a corticosteroidi orale per un lungo periodo di tempo, gravità dell'ostruzione delle vie aeree giudicata dall'uso di broncodilatatori, dispnea e tolleranza all'esercizio auto-riportati e condizioni socioeconomiche; per questo motivo, noi crediamo che le nostre stime dell'impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura siano probabilmente i più accurati ed aggiornati.

Riassumendo, le nostre conclusioni dimostrano che le persone che usano corticosteroidi inalatori hanno un aumentato rischio di frattura e che questo aumento non è spiegabile con la concomitante esposizione ai corticosteroidi orali o al livello di attività fisica. Questa conclusione è coerente con le evidenze da protocolli clinici e studi osservazionali<sup>2-5,7-9</sup> che suggeriscono che i corticosteroidi inalatori hanno eventi avversi sistemici sull'osso. Considerando l'uso frequente di questi farmaci nella popolazione generale, questo ha importanti implicazioni di salute pubblica. I corticosteroidi inalatori sono farmaci altamente efficaci per il trattamento dell'asma, ma i pazienti dovrebbero essere avvisati di usare la più bassa dose efficace dei farmaci per trattare la loro ostruzione delle vie aeree.

RINGRAZIAMENTO: Ringraziamo il Dr. David Stables (Direttore Medico di EMIS) per il suo aiuto nello studio. Vogliamo anche ringraziare la Wellcome Trust per il finanziamento di questo progetto e la MRC per aver finanziato lo studio originale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Roberts SJ, Bateman DN. Which patients are prescribed inhaled anti asthma drugs? *Thorax* 1994; 49:1090-1095
- 2 The 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
- 3 Pauwels R, Lofdahl C-G, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue to smoke. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-1953
- 4 Donnelly R, Williams KM, Baker AB, et al. Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1746-1751
- 5 Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, et al. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56:186-191
- 6 Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, et al. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:171-175
- 7 Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345:941-947
- 8 Wong C, Walsh L, Smith C, et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399-1403
- 9 Tattersfield A, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56:272-278
- 10 Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1563-1566
- 11 van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:581-588
- 12 Suissa S, Baltzan M, Kremer R, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:83-88
- 13 Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:855-859
- 14 Smeeth L, Fletcher AE, Siu-Woon Ng E, et al. Reduced hearing, ownership, and use of hearing aids in elderly people in the UK: the MRC trial of the assessment and management of older people in the community; a cross-sectional survey. *Lancet* 2002; 359:1466-1470
- 15 Fletcher AE, Jones DJ, Bulpitt CJ, et al. The MRC trial of assessment and management of older people in the community: objectives, design and interventions. *BMC Health Services Res* 2002; 2:21
- 16 Tattersfield A, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56:272-278
- 17 Soriano JB, Maier WC, Visick G, et al. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:1075-1080