



### Stopzetten van inhalatiecorticosteroiden bij COPD-patiënten: vermindert het risico van pneumonie?

#### Referentie

Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627

#### Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

De GOLD-richtlijnen raden aan om inhalatiecorticosteroiden toe te voegen aan langwerkende bronchodilatoren bij patiënten met een éénsecondewaarde (ESW) <60% of met een verhoogd risico van exacerbaties (1). Ondanks deze beperkingen is in observationeel onderzoek vastgesteld dat 85% van alle COPD-patiënten momenteel een inhalatiecorticosteroid toegediend krijgt (2). De WISDOM-studie includeerde 2 485 patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (gemiddelde ESW na bronchodilatatie:  $34 \pm 11\%$  van de voorspelde waarde) en minstens 1 gedocumenteerde exacerbatie in het jaar vóór de inclusie (3). Het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden (flutisacón 500 µg tweemaal per dag) bij deze patiënten was niet inferieur aan een verdere inname op het vlak van tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie. Deze vaststelling is dus geen ondersteuning voor de aanbeveling van GOLD (1). In 2 RCT's is het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden geëvalueerd bij COPD-patiënten, maar niet in functie van een reductie van ongewenste effecten zoals pneumonie (3,4). In beide RCT's koos men klinisch effect als primaire uitkomstmaat: verandering van de ESW en risico van matige tot ernstige exacerbaties (3), of kortademigheid en verandering in kwaliteit van leven volgens de Saint George's Respiratory Questionnaire (4). Bij het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden kon men in beide RCT's geen statistisch significante vermindering van het aantal pneumonieën vaststellen.

Minerva publiceerde in 2014 een korte bespreking van een retrospectief cohortonderzoek over het risico van pneumonie bij COPD-patiënten die een vaste combinatie van een inhalatiecorticosteroid met een bèta-2-mimeticum toegediend kregen (5,6). Over gemiddeld 3 jaar was de incidentie van pneumonie toegenomen. Het risico leek groter met fluticason dan met budesonide. Een systematische review van de Cochrane Collaboration (2014) bevestigde nadien deze bevindingen (7).

Suissa et al. onderzochten in een observationeel onderzoek (2014) het effect van het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden op de incidentie van pneumonie bij COPD-patiënten (8). De auteurs gebruikten hiervoor de gegevens uit de elektronische databanken van de ziekteverzekering in Quebec (Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)). Het basiscohort bestond uit 163 514 COPD-patiënten die minstens 3 voorschriften hadden gekregen voor bronchodilatoren (kort- of langwerkende bèta-2-mimetica, SABA, LABA, theofylline, ipratropium en tiotropium, maar geen inhalatiecorticosteroiden) tijdens een jaar en dit op minstens 2 verschillende data tussen 1990 en 2005. De auteurs excludeerden patiënten met de diagnose van astma of patiënten die respiratoire medicatie namen. De datum van het eerste voorschrift voor een ICS was gedefinieerd als de datum van opname van de patiënt in het cohort. Het studiecohort bestond uiteindelijk uit 103 386 COPD-patiënten die een inhalatiecorticosteroid toegediend kregen. Ernstige pneumonie was gedefinieerd als hospitalisatie voor of overlijden door pneumonie. Bij 14 020 van deze patiënten deed zich gedurende een gemiddelde follow-up van 4,9 jaar een ernstige pneumonie voor (incidentie: 2,8 per 100 per jaar). Om het effect te evalueren van het stopzetten van ICS op het risico van pneumonie, voerden de auteurs een **nested case-control onderzoek** uit. Voor elke case selecteerden de auteurs at random 10 controles zonder pneumonie op het ogenblik van de indexdatum, gematcht voor leeftijd en maand van opname in het cohort. Ongeveer 70% van de controles had zijn ICS stopgezet tijdens de follow-up. Een nested case-control onderzoek heeft als voordeel dat de resultaten (uitgedrukt in odds ratio) een minder vertekende schatting geven van het relatieve risico dan wanneer het volledige cohort opgenomen wordt in de analyse, omdat er beter kan gecorrigeerd worden voor mogelijke versturende variabelen (9,10). Het stopzetten van ICS was geassocieerd met een relatieve risicoreductie van ernstige pneumonie van 37% (gecorrigeerd RR 0,63 met 95% BI van 0,60 tot 0,66). De relatieve risicoreductie was groter bij patiënten die fluticason namen (RR 0,58 met 95% BI van 0,54 tot 0,61) dan bij patiënten die budesonide kregen (RR 0,87 met 95% BI van 0,78 tot 0,97).

Het aantal patiënten en de duur van de follow-up kunnen verklaren waarom er in de 2 hoger vermelde RCT's (3,4) die het effect onderzochten van het stopzetten van ICS in vergelijking met een verdere inname, geen statistisch significante reductie van pneumonie vastgesteld kon worden.

De sterke punten van de hier besproken cohortstudie zijn het grote aantal patiënten (meer dan 100 000 gebruikers van ICS en meer dan 14 000 patiënten met een pneumonie die hospitalisatie vereiste). De rol van ICS als mogelijke risicofactor voor pneumonie is ook bevestigd in andere observationele studies met een uiteenlopend studie-opzet (6,11,12).

De auteurs vermelden zelf enkele beperkingen van hun onderzoek. Het gaat hier om een observationele, retrospectieve studie. Hoewel de auteurs corrigeerden voor verschillende aspecten, kunnen bij niet-gerandomiseerd onderzoek onbekende versturende factoren de resultaten vertekenen. Verder waren de radiografische bevindingen voor de bevestiging van de diagnose van pneumonie niet geregistreerd in de databanken. Ten slotte was de inname van ICS gemeten op basis van de afgeleverde voorschriften, zonder bewijs dat het geneesmiddel ook werkelijk geïnhaleerd werd, waardoor het risico van pneumonie mogelijk onderschat is in vergelijking met patiënten die hun ICS stopzetten.

## Besluit

Verschiedende observationele onderzoeken hebben bij COPD-patiënten een verband aangetoond tussen inhalatiecorticosteroiden en een verhoogd relatief risico van pneumonie. De hier besproken observationele studie is methodologisch correct opgezet en de resultaten wijzen op een associatie tussen het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden en de vermindering van het relatieve risico van pneumonie. Dit kan klinici aanzetten om meer dan ooit het voorschrijven van deze moleculen bij COPD-patiënten te beperken en om te wachten tot er betrouwbaar bewijs beschikbaar komt over een mogelijke gunstige balans tussen de voordelen en de risico's van inhalatiecorticosteroiden voor bepaalde subgroepen van COPD-patiënten.

## Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org/> (geconsulteerd op 20/09/2016).
2. Izquierdo JI, Martin A, de Lucas P, et al. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:241-9.
3. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154
4. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1548-56. DOI: 10.1183/09031936.00126814
5. Sturtewagen JP. Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD lijkt er zeker een kleine maar verhoogde kans op pneumonie te zijn. *Minerva bondig* 15/06/2014.
6. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS) *BMJ* 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306
7. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3. DOI:10.1002/14651858.CD010115.pub2
8. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627
9. Breslow NE, Day NE, Halvorsen KT, et al. Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies. *Am J Epidemiol* 1978;108:299-307.
10. Michiels B. Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek. *Minerva* 2016;15(4):105-6.
11. DiSantostefano RL, Sampson T, Le HV, et al. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid versus long-acting bronchodilator regimens in chronic obstructive pulmonary disease: a new-user cohort study. *Plos One* 2014;9:e97149. DOI: 10.1371/journal.pone.0097149
12. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872