

Behandling med inhalationssteroid øger risiko for pneumoni ved kronisk obstruktiv lungesygdom

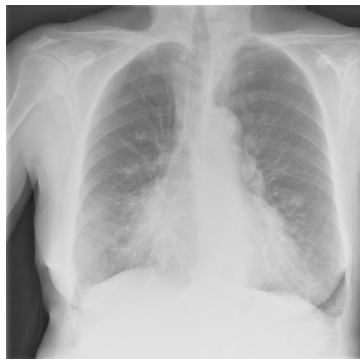
Mads Lumholdt¹, Janni Vagner Steenholt¹ & Jørgen Vestbo^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
2) Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140137

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en sygdom, der er karakteriseret ved kronisk inflammation, hvor der ses et oftest progredierende tab af lungefunktion forårsaget af kronisk obstruktiv bronkiolitis og parenkymal destruktion (emfysem) [1]. KOL er ifølge WHO den fjerdehyppigste dødsårsag globalt [2], og i Danmark skønnes det, at ca. 430.000 patienter har KOL; af dem har 40.000 sygdommen i svær grad [3]. Ifølge Global Initiative for Obstructive Lung Diseases og danske retningslinjer kan bronkodilatatorer, inhalationssteroider (ICS) og/eller phosphodiesterase-4-hæmmere anvendes til behandling af KOL, når de bliver tilpasset den enkelte patients behov ud fra en vurdering af symptomer og risiko for eksacerbationer [1, 4]. ICS i monoterapi eller i kombination med langtidsvirkende beta₂-agonister har positiv effekt på livskvalitet, lungefunktion og antallet af eksacerbationer, og ICS i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist anbefales i dag primært til forebyggelse af eksacerbationer [4, 5]. Imidlertid har studier vist, at behandling med ICS ved KOL øger risikoen for pneumoni [6-10]. Denne association blev først set i TORCH-studiet [6], og i tidligere undersøgelser har man ofte ikke haft fokus på pneumoni, eller undersøgelserne har været for små eller for kortvarige, til at man har opdaget risikoen for pneumoni. Ikke alle nyere studier har vist ensartede resultater. I denne statusartikel gives der derfor en oversigt over de største studier, hvor man har undersøgt pneumoni som bivirkning hos patienter, der havde KOL og var i behandling med ICS.



Mellemlapspneumoni hos en patient med kronisk obstruktiv lungesygdom.

FORELIGGENDE STUDIER

I **Tabel 1** er anført udvalgte studier, som efterfølgende gennemgås kort. Eksacerbationer er her defineret som forværringer, der behandles med kortikosteroid og/eller antibiotika eller kræver indlæggelse. Sammenligningen af gavnlig effekt på eksacerbationer og risiko for pneumoni er ikke helt enkel, da effekt på eksacerbationer oftest angives som en reduktion i rate af eksacerbationer, mens pneumonier oftest registreres i form af andelen af patienter, der har pneumoni i observationsperioden.

I et ældre studie blev 1.022 patienter randomiseret 1:1:1:1 til budesonid (B), formoterol (F), B + F og placebo i et år. Den årlige eksacerbationsrate blev reduceret med hhv. 24% og 14% ved behandling med B + F og B sammenlignet med placebo. Antallet af patienter, som fik pneumoni, var hhv. 3%, 2%, 3% og 1% i grupperne B + F, B, F og placebogruppen [11].

I TORCH-studiet var den primære effektparameter dødelighed, og i den treårige undersøgelse blev 6.112 patienter randomiseret 1:1:1:1 til placebo, salmeterol (S), fluticasonpropionat (FP) eller FP + S [12]. Der blev ikke fundet nogen signifikant effekt på dødelighed, men en signifikant reduktion i antallet af eksacerbationer. I studiet fandt man en signifikant øget hyppighed af rapporteret pneumoni i grupperne, der var behandlet med FP og FP + S, sammenlignet med grupperne, der havde fået placebo eller S, hhv. 84-88 og 52 pneumonier pr. 1.000 behandlingsår [6]. Pneumoni var desuden associeret til høj alder, lav lungefunktion, svær åndenød og *lavt body mass index* [13].

I et etårigt studie undersøgte man effekten af FP + S og S på moderate til svære eksacerbationer hos 782 patienter. De patienter, som fik FP + S-behandling, havde en årlig reduktion af moderate til svære eksacerbationer på 31% sammenlignet med patienter i S-behandling. Antallet af patienter, som fik pneumoni, var hhv. 7% i kombinationsgruppen og 4% i monoterapigruppen [7]. Mens man i TORCH-studiet anvendte 1.000 mikrogram FP pr. døgn [12], anvendte man i det amerikanske studie 500 mikrogram pr. døgn.

I et multicenterstudie undersøgte man effekten af B + F over et år; 1.964 patienter blev randomiseret



TABEL 1

Udvalgte studier.

Reference	Patienter, n	Gns. alder, år	Eksacerbationer/100 patienter/år, n			Patienter med pneumoni/100 patienter/år, n			Daglig dosis, µg
			kombination	beta ₂ -agonist	placebo	kombination	beta ₂ -agonist	placebo	
Calverley et al, 2003 [11]	1.022	64	138	185	180	3,2	2,8	0,8	B + F: 640 + 18 F: 18
Calverley et al, 2007 [6]	6.112	65	85	97	113	8,8 ^b	5,2 ^b	5,2 ^b	FP + S: 1.000 + 100 S: 100
Ferguson et al, 2008 [7]	782	65	106	153	n/a	7,6	4,9	n/a	FP + S: 500 + 100 S: 100
Rennard et al, 2009 [12]	1.964	63	57 ^a	75 ^a	90 ^a	4,1	3,4	6,0	B + F: 640 + 18 F: 18
Sharafkhaneh et al, 2012 [8]	1.219	63	70	107	n/a	6,1	2,7	n/a	B + F: 640 + 18 F: 18
Tashkin et al, 2012 [9]	2.251	60	12	n/a	21	2,0	1,3	0,7	MF + F: 800 + 20 F: 20
Dransfield et al, 2013 [10]	1.622	64	70	105	n/a	6,3	3,3	n/a	FF + V: 100 + 25 V: 25

B = budesonid; F = formoterol; FF = fluticasonfuroat; FP = fluticasonpropionat; MF = mometasonfuroat; n/a = ikketilgængelige data; S = salmeterol; V = vilanterol.

a) Aflæst af figur S2 i supplementsmaterialet (<http://1.usa.gov/1dl2w16>).

b) Rater beregnet som for eksacerbationer [13].

til B + F: 320 + 9 mikrogram, B + F: 160 + 9 mikrogram, F eller placebo. Hos patienter, der fik behandling med B + F: 320 + 9 mikrogram og B + F: 160 + 9 mikrogram, blev antallet af eksacerbationer reduceret med 37% og 41% sammenlignet med placebo-gruppen. Hyppigheden af pneumoni var 4,0%, 3,4%, 3,4% og 5% i grupperne B + F: 320 + 9 mikrogram, B + F: 160 + 9 mikrogram, F og placebo [14].

I et andet multicenterstudie undersøgte man effekten af B + F på eksacerbationer over en periode på et år. I alt 1.219 patienter blev randomiseret 1:1:1 til B + F: 320 + 9 mikrogram, B + F: 160 + 9 mikrogram og F 9 mikrogram. Antallet af eksacerbationer blev reduceret med hhv. 35% og 26% med den høje og lave dosis af B + F sammenlignet med F. Pneumoni-relaterede bivirkninger forekom hos hhv. 6,4%, 4,7% og 2,7% af patienterne i B + F: 320 + 9 mikrogram-, B + F: 160 + 9 mikrogram- og F-grupperne [8].

I et nyere studie undersøgte man effekten af mometasonfuroat (MF) + F på eksacerbationer. I alt 2.251 patienter blev randomiseret til MF + F: 400 + 10 mikrogram, MF + F: 200 + 10 mikrogram, MF 400 mikrogram, F og placebo. I de første 26 uger af studiet blev eksacerbationsraten reduceret med hhv. 20%, 16%, 14% og 0,01% i grupperne MF + F: 400 + 10 mikrogram, MF + F: 200 + 10 mikrogram, MF og F i forhold til placebo. I samme periode forekom pneumoni hos hhv. 2,0%, 1,1%, 1,1%, 1,3% og 0,7% [9].

En nyligt publiceret artikel præsenteres to etårige multicenterstudier med i alt 3.255 patienter, der var randomiseret til fluticasonfuroat/vilanterol (FF + V) i doserne 200 + 25 mikrogram, 100 + 25 mikrogram, 50 + 25 mikrogram eller V 25 mikrogram som monoterapi.

Ved pooling af de to studier fandt man en årlig eksacerbationsrate på 1,11 i V-gruppen, der blev reduceret med hhv. 18%, 30% og 26% for kombinationsbehandling med 50 mikrogram, 100 mikrogram og 200 mikrogram FF + V. 3,3% i V-gruppen fik pneumoni, mens hhv. 5,9%, 6,3% og 6,8% i FF + V-grupperne fik pneumoni [10].

DISKUSSION

De foreliggende studier viser gennemgående, at inhalationssteroid givet alene eller i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist reducerer risikoen for eksacerbation, som i kontrollerede studier stort set altid defineres som en forværring af symptomer, der behandles med systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika, ambulante eller under indlæggelse. I fem af de refererede studier [6-10] fandt man en øget hyppighed af pneumoni, der var relateret til behandling med inhalationssteroid. Pneumoni i disse studier er ikke et entydigt begreb. Den øgede hyppighed af pneumoni var uventet, da TORCH-studiet blev lavet, og derfor opstillede man ingen prospektiv definition af pneumoni i hverken dette studie [6] eller samtidige studier. Fra en mere detaljeret gennemgang af

FAKTABOKS

I Danmark er der ca. 430.000 patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Medicinsk behandling anvendes bl.a. til forebyggelse af eksacerbationer.

Der er en øget risiko for pneumoni ved behandling med inhalationssteroid.

Behandlingsretningslinjer for KOL bør følges for ikke at udsætte patienterne for unødvendig risiko for pneumoni.

pneumonier i TORCH-studiet fremgår det, at verifikation med røntgen af thorax langt fra forelå hos alle, end ikke hos patienter, der var indlagt med pneumoni [13]. Kun i et enkelt af de foreliggende studier opstillede man en prospektiv definition af pneumoni før studiestart. I studiet blev diagnosen verificeret ved billeddiagnostisk undersøgelse < 48 timer efter, at mistanken var rejst. Dette ændrede ikke den relative risiko for pneumoni ved behandling med inhalationssteroid [10]. Det er naturligvis problematisk, at definitionen af pneumoni ikke var standardiseret i studierne, idet KOL-eksacerbationer kan være blevet noteret som pneumoni og omvendt. I de fleste studier er pneumonier talt med som eksacerbationer, da en pneumoni uvægerligt fører til flere lungesyntomer og behandles med antibiotika. I TORCH-studiet udgjorde forværringer, der blev kategoriseret som pneumoni, 7% af alle eksacerbationer [13]. Studierne varierer i længde, og et enkelt af dem varede kun i 26 uger [9].

I to studier [6, 7] indgik inhalationssteroidet FP i daglig dosis på hhv. 1.000 mikrogram og 500 mikrogram. Præparaterne blev i begge studier givet via en pulverinhalator. I tre studier [8, 11, 14] undersøgte man B i en daglig dosis på 640 mikrogram. I ét studie anvendte man B i en pulverinhalator [7], mens man i de to andre gav behandlingen via højtryksaerosolinhalatorer i en udgave, som er tilgængelig i USA [8, 14]. I de to nyere studier [9, 10] undersøgte man hhv. MF og FF givet i pulverinhalatorer. Risikoen for pneumoni synes at være bedst dokumenteret for fluticason. Der foreligger imidlertid ingen direkte sammenligninger af inhalationssteroidbehandling ved KOL, og på nuværende tidspunkt må risikoen for pneumoni antages at være en klasseeffekt for inhalationssteroider.

Enkelte andre publikationer er værd at nævne. I 2009 blev der publiceret en metaanalyse af studier, hvor B blev sammenlignet med placebo. *Sin et al* analyserede kun pneumonier, og i en række af studierne havde rapporteringen af bivirkninger i de enkelte primære publikationer ikke været fyldestgørende. I analysen fandt man ingen øget hyppighed af pneumoni ved behandling med B [15]. I tillæg til de kontrolle-

rede undersøgelser er der i de seneste år publiceret flere observationelle studier af risikoen for pneumoni ved behandling af KOL med ICS. I et registerstudie fra 2006 sammenlignede man 23.942 cases med indlagte patienter med KOL i perioden 1988-2003 med 95.768 kontrolpersoner, der var matchet på alder og tidspunkt for indlæggelsen. Her fandt man, at patienter, der var behandlet med ICS, havde 70% større risiko for at få pneumoni end dem, der ikke var blevet behandlet med ICS. Udvikling af pneumoni var hyppigst ved højdosisbehandling med ≥ 1.000 mikrogram/dag med en forøget risiko for udvikling af pneumoni på 225% i forhold til hos ikke-ICS-behandlede. Blandt casene sås der en højere frekvens af indlæggelser og prævalens af komorbiditeter end i kontrolgruppen [16]. I PATHOS-studiet, der er et nyligt publiceret svensk registerstudie med data fra 1999-2009, sammenlignede man to matchede grupper på hver 2.734 patienter, som blev behandlet med hhv. FP + S og B + F. Man fandt en 73% øget pneumonirate hos patienter i FP + S-gruppen sammenlignet med B + F-gruppen, og en 74% øget risiko for indlæggelse i FP + S-gruppen sammenlignet med B + F-gruppen [17]. Observationelle studier som basis for sammenligninger af forskellige steroider er her af mindre værdi, da de med stor sandsynlighed er påvirket af selektionsbias som følge af manglende randomisering [18].

I et dansk retrospektivt case-kontrol-studie undersøgte man risikoen for nontuberkuløs mykobakteriel lungesygdom ved behandling med forskellige typer ICS. Forfatterne fandt, at den justerede oddsratio var 40,8 for patienter, som fik FP, sammenlignet med 19,8 for patienter, som fik B. Forskellen var ikke signifikant. Studiet er interessant, fordi man fandt en større association med nontuberkuløs mykobakteriel lungesygdom ved ICS-dosis > 800 mikrogram end ved lavere doser [19]. I den forbindelse er det nok værd at bemærke, at effekten på eksacerbationer synes at være sammenlignelig for høj og moderat dosis inhalationssteroid [6, 7].

KONKLUSION OG DE KLINISKE IMPLIKATIONER

De foreliggende studier tyder på, at risikoen for pneumoni ved ICS-behandling er reel, og klinikere bør tage dette med i overvejelser om ICS-behandling til patienter med KOL. Gældende retningslinjer skal derfor følges, for at undgå unødvendig risiko for pneumoni. ICS skal kun anvendes til patienter med høj risiko for eksacerbationer [4]. Baseret på vor nuværende viden bør ICS primært anvendes til patienter med eksacerbationer, der er karakteriseret ved åndenød, hoste og piben/hvæsen, og næppe til patienter med eksacerbationer, der er karakteriseret ved hoste med purulent luftvejssekret og feber. Der mangler kli-

niske studier, hvor forskellige ICS sammenlignes, og hvor det undersøges, om bestemte foruddefinerede sygdomsprofiler har mere gavn af bestemte behandlingsregimer. I disse fremtidige studier bør der opstilles klare definitioner for, hvornår en pneumoni foreligger.

SUMMARY

Mads Lumholdt, Janni Vagner Steenholt & Jørgen Vestbo:
Inhaled corticosteroid treatment increases the risk of pneumonia in patients with COPD
Ugeskr Læger 2014;176:V03140137

Clinical studies have suggested that inhaled corticosteroid (ICS) increases the frequency of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This article summarizes the risk of pneumonia by reviewing the largest clinical studies addressing pneumonia as an adverse effect of ICS treatment. The collected data show that treatment of COPD patients with ICS increases the rate of pneumonia compared with β_2 -agonists or placebo. Physicians are recommended to follow guidelines and solely treat COPD patients with ICS if the patients are at high risk of exacerbations.

KORRESPONDANCE: Jørgen Vestbo, Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: jvestbo@dadlnet.dk

ANTAGET: 19. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html (4. aug 2013).
- Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. *Ugeskr Læger* 2007;169:3956-60.
- Vestbo J, Titlestad I. Medicinsk behandling af KOL. *Ugeskr Læger* 2013;175:1261-4.
- Singh S, Loke YK. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:189-95.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Ferguson GT, Anzueto A, Fei R et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099-108.
- Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.
- Tashkin DP, Doherty DE, Kerwin E et al. Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:73-86.
- Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
- Vestbo J, on behalf of the TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24:206-10.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
- Rennard SI, Tashkin DP, McElhatten J et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
- 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;176:162-6.
- 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 β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
- Vestbo J, Lange P. COPD drugs: the urgent need for innovation. *Lancet Respir Med* 2014;2:14-5.
- Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.