

V

만성폐쇄성폐질환 치료에서 흡입스테로이드의 역할(CON)

김이형

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 호흡기내과

Current chronic obstructive pulmonary disease (COPD) guidelines recommend using inhaled corticosteroids (ICS) in patients whose airflow limitation is severe or exacerbations are frequent. This is based upon evidences that ICS reduce the frequency of exacerbations, and improve quality of life and lung function, when ICS are used along with long-acting β_2 -agonists (LABA). However, studies about prescribing patterns have demonstrated ICS are used more frequently outside current guideline recommendations. There is a lack of evidence that ICS slow decline rate of lung function. Additionally, the evidences of increased risk of pneumonia due to ICS are growing. A combination of LABA with long-acting anti-muscarinic receptor antagonists (LAMA) have potential to be an alternative to ICS/LABA. It is certain that the paradigm in treatment of COPD is shifting according to the results from recent large scale studies. We think there is need to clarify the role of ICS in treatment of COPD.

Key Words: Chronic obstructive lung disease, Treatment, Inhaled corticosteroids

Corresponding author: Yee Hyung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University, 149, Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel: +82-2-440-6281, Fax: +82-2-440-8150, E-mail: kumc92@naver.com

1. 서론

수많은 연구들을 통해 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자에 대한 접근법과 치료법에 많은 발전이 있어 왔다. 그러나 현재까지도 사망률을 낮출 수 있는 유일한 방법은 금연과 산소 요법으로, 아직까지 약물 치료를 통해 COPD의 사망률을 낮출 수 있는지에 대한 명확한 근거는 부족하다. 따라서 현재까지 COPD 환자 치료의 주 목적은 폐기능 향상과 함께 시간에 따른 폐기능의 저하를 최소화하고 삶의 질을 향상시키며 급성 악화 예방과 동반 질환을 관리하는 것이다¹.

GOLD (Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease)와 국내 COPD 진료 지침은 기류 제한의 정도, 증상의 중증도 및 급성 악화 위험도를 바탕으로 환자를 분류하고 이에 따라 약물을 선택하도록 권고하고 있다^{1,2}. 즉 기관지 확장제가 COPD 치료에서 가장 중요한 약물로 1차적으로 선택되며, 흡입스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS) 단독 요법은 기관지 확장제보다 효과가 적고³, 지속성 기관지 확장제에 ICS를 추가 했을 때 환자의 삶의 질이 호전되고 급성 악화 및 입원율이 감소됨과 함께 사망률까지 감소되는 경향이 있다는 임상 연구 결과들을 바탕으로^{4,6} 국내 지침의 경우는 (다)군의 환자(FEV1 < 60%, 급성 악화력 ≥ 2 회/년 혹은 급성 악화로 인한 입원 ≥ 1 회/년), GOLD의 경우는 C, D군에 ICS를 지속성 기관지 확장제에 병합해서 사용할 수 있다.

그러나 국내외 연구 결과를 살펴보면 급성 악화의 발생이 거의 없는 환자 및 FEV1이 정상 예측치의 50~60%를 넘는 환자들에서도 흔히 ICS가 사용되고 있다^{7,8}. 한 연구에서는 GOLD의 권고안과는 다르게 FEV1이 50% 이상인

COPD 환자 가운데 40% 가량이 ICS를 처방 받았으며 급성 악화의 위험도가 낮은 환자의 64%에서 ICS가 처방되었다⁷. 한편 ICS 사용에 대한 근거를 뒷받침 해주었던 일부 연구들이 적지 않은 중도 탈락률을 보임과 함께 이에 따른 결과 해석에 적지 않은 문제점을 가지고 있다⁹⁻¹¹. 또한 ICS와 폐렴 발생 관련성에 대한 최근 연구 결과와 지속성 베타항진제(long-acting β_2 -agonists, LABA)와 지속성 항콜린제(long-acting anti-muscarinic receptor antagonists, LAMA)의 병합 요법(LABA/LAMA)의 등장은 COPD 치료에 있어 ICS 사용에 대한 깊은 고찰을 요구하게 되었다. 이에 저자는 COPD 환자에서 현재까지의 임상 연구 결과를 바탕으로 ICS 역할을 재평가해보고자한다.

2. 본론

1) ICS가 FEV1 감소(병의 진행)를 억제시킬 수 있는가?

고정적인 기류 제한과 함께 시간 경과에 따른 지속적이고 과도한 폐기능(FEV1)의 감소는 COPD의 가장 중요한 특징 가운데 하나로, 많은 COPD 임상 연구들은 약물 요법을 통해 COPD의 진행을 억제할 수 있는가를 알아보기 위한 지표로 FEV1 감소 속도(decline rate of FEV1)를 평가해 왔다.

천식에서 항염증 약물인 ICS가 매우 효과적이라는 결과들을 바탕으로 COPD에서 ICS의 효과를 알아 보기 위한 임상 연구가 시도되었다. Vestbo 등¹²의 3년에 걸친 연구에서는 budesonide 단독 요법이 경증/중등도 COPD 환자에서 폐기능의 저하를 억제하지 못했고, 경증 COPD 환자를 대상으로 진행된 EUROSCOP 연구에서도 유사한 결과가 확인되었다¹³. 또한 ISOLDE 연구에서는 fluticasone이 중등도/중증 COPD 환자에서 FEV1 감소에 별다른 영향을 미치지 못함을 보여주었고¹⁴, Lung Health Study도 ICS (triamcinolone)가 FEV1이 정상 예측치의 30~90%인 COPD 환자에서 FEV1의 저하를 막지 못한다는 결과를 보여주었다¹⁵. 이처럼 ICS 단독 요법이 폐기능 감소에 대한 억제 효과가 없다는 연구 결과 이후에 ICS/LABA의 병합 요법에서 그 효과를 알아 보기 위한 연구들이 진행되었다.

많은 ICS/LABA 병합 요법에 대한 연구들은 ICS/LABA가 폐기능을 향상시킨다는 결과를 제시하였고^{16,17}, 3년에 걸친 추적 관찰이 이루어졌던 TORCH *post hoc* 분석에서는 FEV1 감소 속도가 위약군(55 mL/year)이 salmeterol/fluticasone 군(39 mL/year)과 fluticasone 군(42 mL/year)보다 더 빠른 것으로 관찰되어 마치 ICS가 폐기능 저하를 억제하는 듯한 결과를 보여 주었다¹⁸. 그러나 이와 같은 결과 해석 시 고려해야 할 점이 있다. 우선 TORCH 연구에서 salmeterol 군 역시 42 mL/year의 FEV1 감소 속도를 보였는데, 이는 salmeterol/fluticasone 군(39 mL/year)이나 fluticasone 군(42 mL/year)과 차이가 없는 것으로, 과연 ICS가 FEV1 감소 속도를 늦추는 데 도움이 될 수 있는가에 대한 의문점을 남겼다. 한편 16,154명의 COPD 환자를 대상으로 최근 한 메타 분석 연구는 지속적인 ICS의 사용(>6개월)이 FEV1의 감소 속도에 영향을 미치지 못한다는 결과를 제시하였다¹⁹.

연구 설계와 결과 해석에 대한 문제점도 고려되어야 한다. TORCH 연구의 경우, FEV1 감소에 대한 분석에서는 위약군에서 18%에 이르는 환자들이 초기 6개월에 폐기능 검사를 받지 않았고, 전체 추적 검사를 완료한 환자도 적어 전체적으로 FEV1 측정에서 더 많은 자료 누락이 있었다²⁰. 또한 통계적으로는 regression to mean 효과의 가능성을 고려하지 못했는데, 즉 추적 검사에서 배제된 환자들은 최초 방문 시 더 낮은 FEV1을 가지고 있었을 가능성이 있어 결국 최초 방문 시 더 나은 FEV1을 가진 나머지 환자들에서 폐기능을 측정하게 되어 위약군에서 FEV1의 감소 정도가 과장되게 나타나는 결과를 초래했을 가능성이 있다¹⁰.

이와 같이 ICS 단독 투여가 FEV1 감소에 별 다른 영향을 미치지 못했다는 초기 연구와 ICS/LABA의 대규모 연구가 가지는 문제점 및 최근의 메타분석 결과를 종합해 볼 때, COPD 환자에서 ICS는 약간의 폐기능을 향상시킬지라도 궁극적으로 FEV1 감소 속도에는 큰 영향을 미치지 못한다. 더불어 사망률 또한 줄인다는 근거는 현재까지 없다.

2) ICS로 인한 폐 관련 합병증의 증가

ICS 사용으로 인해 발생할 수 있는 장, 단기 부작용으로 칸디다증, 성조변화, 백내장, 부신 억제, 골다공증 등이 있으나, 무엇보다도 최근의 가장 큰 관심 대상은 ICS로 인한 폐렴 발생 위험의 증가이다.

COPD 환자는 그 자체로 폐렴이 발생할 위험이 크고 폐렴이 발생했을 때 사망 가능성 역시 높다. TORCH 연구에서

최초로 ICS을 투여 받은 환자에서 폐렴이 더 많이 발생한다는 결과⁴ 이후에 INSPIRE 연구에서도 유사한 결과가 보고 되었다²¹. 또한 5년간의 한 전향적 관찰 연구에서는 ICS의 사용으로 인해 입원을 필요로 하는 폐렴의 발생 위험도가(rate ratio 1.70, 95% CI: 1.63~1.77) 증가하며 하루 1000 μg 이상의 fluticasone 사용자에서는 2배 이상 증가하는 것으로 확인되어 용량반응(dose-response)의 관계가 있음이 확인되었다²². 또한 6,235명을 대상으로 한 Cochrane 메타 분석에서도 ICS의 사용이 폐렴 발생 증가와 연관성이 있었다(odds ratio: 1.56, 95% CI: 1.30~1.86)¹⁹. 국내의 경우 COPD 환자에서 fluticasone은 보험 인정 기준 등으로 인해 흔히 하루 500 μg 으로 사용되고 있는데, 이와 같은 용량에서도 폐렴 발생이 증가한다는 것이 보고된 바 있다²³.

Fluticasone/salmeterol 병합 요법을 평가한 대규모 연구들은 fluticasone이 폐렴의 발생을 증가시킬 수 있으나 그 숫자가 매우 적고, COPD 급성 악화 예방 효과를 통한 이득이 월등히 더 크다는 점을 ICS 사용에 대한 근거로 제시한다. 그러나 이들 연구들의 1차 분석 대상은 폐렴 발생 여부가 아니었으며 폐렴에 대한 정의 역시 다양하였다. 이들 대규모 연구들을 재분석한 자료에 의하면 1회의 COPD 급성 악화를 예방하기 위해 필요한 치료의 횟수(number needed to treat, NNT)와 폐렴이 발생하기까지의 치료 횟수(NNT)의 차이가 기존 각 연구가 제시하였던 것에 비해 차이가 크지 않음을 보여 주었다²⁴. 즉 Suissa 등²⁴은 TORCH 연구의 경우 salmeterol/fluticasone을 환자 1명의 급성 악화를 예방하기 위해 44명의 환자에게 사용해야 하는 한편 같은 기간 동안에 치료받는 16명의 환자 가운데에서 1회의 폐렴이 발생할 수 있으며, INSPIRE 연구의 경우에서도 2년 동안 1명의 급성 악화 예방을 위해 83명의 환자를 치료해야 하는 한편, 동 기간 동안에 치료받는 22명의 환자 가운데에서 1회의 폐렴이 발생할 수 있다는 연구 결과를 발표하기도 하였다.

Kee와 Seniukovich²⁵ 역시 최근 발표된 메타 분석은 총 17편의 문헌을 분석한 결과 폐렴의 위험도를 증가시킴을 확인하였다(OR: 1.62, 95% CI: 1.00~1.62). 대규모 후향적 관찰 연구인 PATHOS는 salmeterol/fluticasone과 formoterol/budesonide를 비교하였는데²⁶, fluticasone에 비해 budesonide가 폐렴 발생 및 이로 인한 사망률이 낮게 발생하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과를 종합해 볼 때, ICS의 종류에 따른 폐렴 발생 위험도에 차이가 있을 순 있겠지만, ICS는 그 자체로 COPD 환자에서 폐렴의 발생을 증가시킬 수 있다고 할 수 있다.

TORCH를 포함한 일부 대규모 연구들은 ICS 사용으로 인해 폐렴이 발생했지만, 이로 인한 사망에는 차이가 없다는 결과를 제시하였는데¹³, COPD 환자에서 폐렴이 발생했을 경우 일반 환자보다 더 높은 사망률을 보인다는 점에서 이와 같은 결과는 쉽게 받아 들이기 어려운 결과로, 최근 발표된 한 연구는 폐렴 관련 사망에 대해 이전의 연구에서 보였던 결과와는 상이한 결과를 보여 주었다. 즉 새로운 ICS/LABA인 fluticasone furoate/vilanterol 치료를 받은 환자에서 8명의 폐렴 관련 사망이 발생하였지만, vilanterol만 투여 받은 환자에서는 폐렴 관련 사망이 없었다²⁷. 따라서 앞에서 기술한 대로, 폐렴 발생 및 사망률과의 관계를 명확하게 밝히기 위한 추가 연구가 더 필요하다.

한편 폐렴 이외에도 ICS의 사용이 마이코박테리아 감염의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 우리나라를 포함해서 최근 코호트 연구들은 ICS의 사용은 결핵 발생의 위험도를 약 20~30% 가량 증가시키는 것으로 보고하였다^{28,29}. 또한 ICS의 사용이 비결핵 항산균 감염의 위험 인자일 수 있다는 결과가 보고되기도 하였다³⁰.

3) LABA와 LAMA 병합요법의 대두

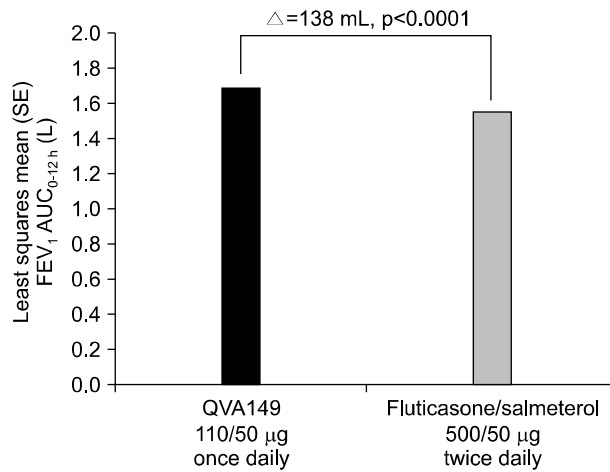
지속성 기관지 확장제인 LABA와 LAMA를 병합 투여하는 이론적 근거 중 하나는 작용 기전이 다른 두 약제를 통해 기관지 확장 효과를 최대로 유지하고, ICS 사용으로 인해 발생하는 부작용을 없애는 것이다.

이를 바탕으로 초기 연구로 LABA와 LAMA를 함께 각각 별도의 device통해 사용했을 경우의 효과를 평가한 연구 결과들이 발표되었다. 이 가운데 가장 큰 연구인 INTRUST-1/INTRUST-2 연구에서는 indacaterol (150 μg)과 tiotropium (18 μg)을 동시 투여했을 때, 유의하게 FEV1이 향상되었고 부작용 발생에 차이가 없었다³¹. 또한 tiotropium과 formoterol의 병합 치료에 대한 메타 분석에서는 비록 급성 악화의 빈도를 줄이지는 못했지만, 유의한 폐기능의 향상과 증상 개선 효과가 있었다³².

이후 새로운 지속성 LABA와 LAMA의 등장과 함께 이들 두 성분을 하나의 device를 통해 투여하는 고정 용량 LABA/LAMA 복합제(LABA/LAMA FDC)가 개발되었다. Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro[®], QVA149, Novatis), vi-

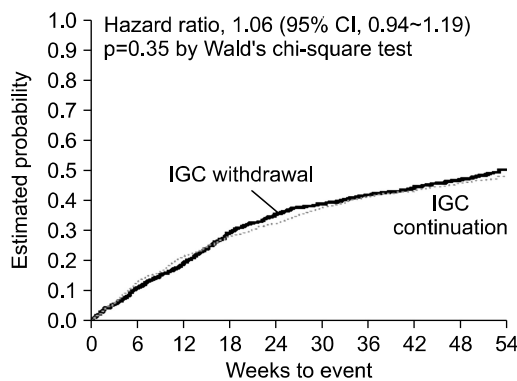
laterol/umeclidinium (Anoro[®], GlaxoSmithKline), olodaterol/tiotropium, formoterol/acclidium, formoterol/glycopyronim 등이 있으며 일부 약물은 최근 국내에서도 승인이 된 상태이다. 가장 많은 연구 결과를 축적한 indacaterol/glycopyronium 경우, 위약 및 indacaterol 단독 치료보다 유의하게 FEV1을 증가시키고 심장 부작용 등에 큰 문제가 없었다. 이를 바탕으로 최근 발표된 ILLUMINATE 연구는 급성 악화력이 없는 중등도/중증 COPD 환자들에서 indacaterol/glycopyronium과 salmeterol/fluticasone를 비교 평가하였는데³³, indacaterol/glycopyronium 병합 요법이 26주 FEV1 AUC_{0-12h}을 0.138 L (95% CI: 0.100~0.176, p<0.0001) 더 증가시킴과 동시에 TDI (transitional dyspnea index) 점수도 유의하게 호전시켰다(Figure 1). 더불어 구제 약물의 사용 빈도가 줄어들었고 부작용의 발생빈도에도 차이가 없었다.

임상에서 중등도 이상의 일부 환자에서 삼제 요법(triple therapy, ICS/LABA/LAMA)이 사용되고 있는데, 현재까지 삼제요법에서 ICS의 역할이 어느 정도인지에 대한 명확한 근거는 없다. 아직까지 삼제요법과 24시간 LABA/LAMA를 직접 비교한 연구 결과는 없다. WISDOM 연구에서 LAMA (tiotropium), LABA (salmeterol) 및 ICS (fluticasone)의 삼제요법을 받고 있는 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 COPD 환자에서 ICS를 제외했을 때 급성 악화에 미치는



Adapted from Lancet Respir Med 2013;1(1):51

Figure 1. Comparison of FEV1 AUC_{0-12h} at 26 weeks for indacaterol/glycopyronium (QVA149, Ultibro[®]) versus salmeterol/fluticasone.



Adapted from N Engl J Med 2014;371(14):1285

Figure 2. The effect on withdrawal of inhaled glucocorticoids (IGC) from LABA/LAMA/IGC therapy on moderate to severe COPD exacerbation.

효과를 평가하였는데, ICS를 중단했음에도 최초의 중등도 이상의 급성 악화가 발생하기까지의 기간에 차이가 없었다 (hazard ratio: 1.06, 95% CI: 0.94~1.19) (Figure 2)³⁴. 또한 중등도 이상의 기류 제한을 가진 COPD 환자에서 fluticasone/salmeterol/tiotropium, salmeterol/tiotropium의 효과를 비교한 OPTIMAL 연구에서는 fluticasone이 급성 악화 발생에 별다른 영향을 주지 못했다³⁵. 이와 같은 결과는 LABA 및 LAMA를 동시 사용했을 경우 ICS의 역할은 크지 않아 보이며, 있더라도 효과가 일부 특정 환자에서만 유효할 것이라고 추정해 볼 수 있다. 더불어 INSTEAD 연구에서 ICS/LABA에서 24시간 LABA 단독요법으로의 변경이 증상을 악화시키거나 급성 악화의 빈도를 증가시키지 않았다는 결과와³⁶, ICS가 갖는 부작용까지 고려해 보면, 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 상당수의 COPD 환자들은 ICS없이 1~2개의 지속성 기관지 확장제만으로도 충분히 효과적일 수 있을 것으로 판단된다.

4) COPD 표현형(phenotype)에 대한 고려

COPD로 진단된 환자들은 같은 중증도를 갖더라도 약제에 대한 반응이 일정하지 않다. 따라서 어느 한 약제에 잘 반응하는 ‘responders’를 찾아내서 치료하는 것은 매우 중요한 치료 전략이다. 그러나 현재까지 대부분의 COPD 지침들에서는 임상 특징에 따른 개별화된 치료 전략을 구체적으로 권고하고 있지 않다. GOLD의 경우, C와 D군 환자에서는 ICS/LABA (혹은 LAMA)가 환자의 특징을 크게 고려하지 않고 1차로 선택되는 약물이다.

COPD 환자는 다양한 임상적 이질성(heterogeneity)을 갖는 질환으로 COPD로 진단된 환자들 가운데 천식의 특징을 갖는 함께 환자들이 존재한다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 최근 발표된 GINA에서는 GOLD와 함께 COPD와 asthma의 중첩되는 임상 양상을 보이는 환자 그룹으로 ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome)라는 개념을 공식화한 것은 큰 변화라 할 수 있고, 스페인 지침에서는 COPD 네 가지의 임상 표현형을 공식적으로 구체화하기도 하였다³⁷. 천식과 COPD의 특징들을 공유하고 있는 환자들은 타 COPD 환자들과는 다른 치료 반응을 보일 수 있다. 비록 이런 특징을 보이는 환자들에서 명확한 치료 효과에 대한 근거를 제시하는 연구는 빈약하지만, 일반적으로 기류 폐쇄의 중증도에 상관 없이 지속성 기관지 확장제와 함께 ICS의 사용을 권고한다³⁸. 최근 발표된 대규모 관찰 연구에서는 과거 천식 진단을 동시에 부여 받은 적이 있는 COPD 환자에서는 LABA보다는 ICS/LABA 병합요법이 사망과 COPD 관련 입원을 의미 있게 줄였지만 과거 천식 진단을 동시에 부여 받았던 적이 없었던 COPD 환자에서는 차이가 없었다³⁹. 이는 ICS에 대한 효과가 모든 COPD 환자에서 나타나는 것은 아니라는 것을 반증한다.

또한 천식의 요소를 가지고 있지 않은 COPD 환자를 대상으로 6주 동안의 ICS (mometasone)를 사용한 결과, 의미 있는 FEV1의 증가는 객담 호산구가 높은 환자에서만 확인되었는데⁴⁰, 이런 결과는 ICS가 호산구성 염증의 정도가 높은 일부의 COPD에서만 효과적일 수 있다는 것을 시사한다.

한편 ECLIPSE 연구 등을 통해 반복되는 악화군(frequent exacerbator)이 독립된 표현형으로 인식되었고, 급성 악화가 삶의 질 저하를 초래할 뿐 아니라 폐기능 저하와 사망률 증가와도 관련 있기 때문에 초기 평가에서 과거 급성 악화력을 확인하는 것은 매우 중요하다. 이에 일부 지침은 ‘ 잦은 악화군(frequent exacerbators)’에 ICS의 사용을 명시하고 있다. 그러나 반대로 앞서 설명했던 ILLUMINATE 연구 등의 결과를 비추어 볼 때, 비록 폐기능이 낮은 환자이지만 급성 악화 위험도가 낮고 과거 천식 진단력이 없는 경우라면, 기존의 치료 ICS를 추가하는 것보다는 우선적으로 다른 작용 기전을 갖는 기관지 확장제를 추가하는 것이 더 효과적으로 보여진다. 결국 COPD 치료에 있어 ICS는 환자가 속한 군에 따라서가 아니라 환자의 임상적 특징에 따라서 제한적으로 사용되어야 한다.

3. 결론

COPD 치료에 있어 ICS의 역할은 최근의 연구 결과들을 통해 크게 줄어들 것으로 보인다. 일차적으로 ICS는 COPD의 진행을 억제할 수 없다. 또한 장기적인 ICS의 사용은 국소 부작용 이외에도 폐렴을 포함한 폐 감염성 질환의 위험도를 증가시키고 이는 용량반응의 관계가 있다는 것이 대규모 연구들에서 공통적으로 확인되었다. 한편 새롭게 대두되고 있는 LABA/LAMA 병합 요법은 지금까지의 결과로 볼 때, 급성 악화 위험도가 낮은 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 COPD 환자에서 1차 선택 요법이 될 수 있을 것으로 보여진다. 또한 기존의 ICS/LABA를 사용 중에

있는 환자 가운데 상당수는 앞서 살펴 본 연구들을 바탕으로 볼 때 다른 종류의 치료를 선택해야 할 것으로 보인다. 다만, COPD는 다양한 표현형을 갖는 환자들로 이루어진 질환이므로 일부 COPD 환자에서는 ICS 사용이 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 결론적으로, 최근의 연구 결과들을 근거로 앞으로 COPD 환자에서 ICS 사용은 치료 반응이 있을 것으로 예상되는 일부 환자에게만 선택적으로 사용되어야 한다.

References

1. GOLD [Internet]. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD; 2015 [cited 2015 May 29]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases [Internet]. Seoul, Korea: The Korean Guideline for management of COPD; 2014 [cited 2015 May 29]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
3. Spencer S, Kanner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD007033.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, Roberts M, Davis KJ, Schreiner R, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respir Med* 2006;100:595-609.
6. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD002991.
7. Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012;106:989-97.
8. Chung K, Kim K, Jung J, Oh K, Oh Y, Kim S, et al. Patterns and determinants of COPD-related healthcare utilization by severity of airway obstruction in Korea. *BMC Pulm Med* 2014;14:27.
9. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin Respir J* 2011;5:44-9.
10. Suissa S. Lung function decline in COPD trials: bias from regression to the mean. *Eur Respir J* 2008;32:829-31.
11. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-6.
12. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
13. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, 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;340:1948-53.
14. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
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;343:1902-9.
16. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al; TRIal of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
17. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
18. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, 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;178:332-8.
19. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.

20. Kesten S, Plautz M, Piquette CA, Habib MP, Niewoehner DE. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. *Eur Respir J* 2007;30:898-906.
21. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. 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.
22. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. 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.
23. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099-108.
24. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
26. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, 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.
27. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, 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.
28. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
29. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
30. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen Vø, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
31. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
32. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.
33. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
34. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
35. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
36. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1548-56.
37. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012;48:86-98.
38. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
39. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
40. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Biring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.