

VI ICS Usage in Real Practice and Appropriate Treatment

조민주, 문지용

한양대학교 의과대학 구리병원 호흡기내과

Recently, limited use of Inhaled corticosteroid (ICS) in COPD patients is recommended. In the treatment of COPD, ICS was shown to be effective in improving pulmonary function and reducing frequency of acute exacerbation but increased the risk of pneumonia. Several studies presented that ICS is effective in preventing acute exacerbation, but the effectiveness was depending on the level of the patient's blood eosinophil count and history of asthma. In the Korean COPD guideline, it was recommended to add ICS to the bronchodilator when patients develop acute exacerbation despite LAMA/LABA treatment, have a history of asthma, or have high blood eosinophil counts. To conclude, patients with a history of asthma and currently using ICS to treat COPD are not recommended to withdrawal ICS. Withdrawal of ICS is recommended if the patient has no history of asthma and no previous exacerbation in one year.

Key Words: COPD, Inhaled corticosteroid, Acute exacerbation

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea

Tel: +82-31-560-2244, Fax: +82-31-557-2758, E-mail: respiroy@gmail.com, moonji@hanyang.ac.kr

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로 기도와 폐 실질의 이상에 의해 발생한다. COPD 치료의 목표는 증상을 완화시키고 삶의 질을 향상시키며 질병 진행을 예방하고 급성악화를 감소시키며 사망률을 줄이는 것이다. 이러한 COPD 치료에 있어서 inhaled corticosteroid (ICS)는 급성악화의 빈도를 줄이고 폐기능을 개선시키는 효과를 보였지만 폐렴의 발생 위험성을 증가시켰다^{1,2}. 이에 COPD 치료에 있어 ICS의 사용에 대한 국내외 실태와 실제 진료현장에서 어떻게 적용할지에 대해 정리해 보았다.

2. ICS recommendation based on the GOLD document and the Korean COPD guideline

2020년 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)에서는 ICS가 COPD와 연관된 염증 감소에 제한적인 역할을 한다고 하였다. ICS 단독치료는 COPD에서 사망률 감소나 폐기능 향상에 도움이 되지 않으며 폐렴 발생 빈도가 증가하기에 권유하지 않았으나 Long-acting beta-agonist (LABA)와 ICS의 복합 치료는 폐 기능과 건강상태를 향상시키며 중등도 이상의 COPD 환자에서 급성 악화의 빈도를 감소시키는 효과가 있었다^{3,5}. 또한 혈중 호산구 수가 향후의 급성 악화를 예방하는 ICS의 효과를 예측하여 300 cells/ μ L 이상일 경우

ICS의 효과가 높다고 하였다^{6,7}. 이 결과에 따라 GOLD에서는 혈중 호산구 수가 300 cells/ μ L 이상일 때, 천식이 동반되어 있을 때, 1년에 2회 이상 급성 악화가 있을 때 적절한 long-acting bronchodilator 유지요법에도 급성 악화로 인한 입원 과거력이 있을 때에 ICS를 long-acting bronchodilator와 병합요법 치료를 할 것을 권유하였다.

2018년 국내 진료지침에서도 ICS는 COPD에서 폐렴의 발생을 증가시키며 구인두 진균증, 목소리 변성, 부신 억제, 골밀도 감소 등의 부작용이 있어 특수한 임상 상황에 한정되어야 한다고 하였다⁸. 이에 GOLD와 마찬가지로 천식이 중복되거나, 혈중 호산구 수치가 높은 군에서 long-acting bronchodilator와 병합요법을 고려할 것을 권유하였다. 또한 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)와 long-acting bronchodilator 병합요법을 시행하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 호흡곤란이 지속될 경우에는 ICS를 포함하여 3제 요법을 시행할 것을 권유하였다.

3. Misuse of ICS for the treatment of stable COPD

COPD 환자가 실제 현실에서 ICS를 어떻게 처방을 받았는지 조사한 연구들을 살펴보면 2013년 영국에서 41개의 기관을 통해 조사한 연구에서 ICS를 급성악화가 없었음에도 과다 처방한 경우가 GOLD I 또는 II에서는 38%, GOLD III 또는 IV에서는 33.6%로 비교적 높음이 확인되었다⁹. 2016년 미국 재향군인회 중 COPD를 진단 받은 26,536명의 환자를 토대로 발표한 연구에서는 23.9%의 환자가 적응증이 되지 않음에도 ICS를 처방받았다. 또한 ICS의 부적절한 처방은 고령, 백인 및 1차 진료 방문과 연관이 있었다¹⁰.

국내의 건강보험심사평가원 자료에 의하면 2009년 COPD 환자의 50% 정도가 ICS 또는 ICS/LABA 복합체를 처방받았다¹¹. 하지만 같은 자료에서 2008년부터 2013년까지 LAMA의 처방빈도와 비용이 증가하였다. 비슷한 시기에 발표된 국민건강보험 자료에서는 2012년부터 2013년까지 COPD 환자에게 ICS가 포함된 흡입기 처방이 감소하였다¹². 2019년 Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study (KOLD)와 Korea Chronic Obstructive Pulmonary Disorders Subgroup Study Team (KOCOSS)의 코호트를 이용한 실제 현실에서의 COPD 급성 악화와 ICS 처방의 변화에 대해 발표된 연구에서 LAMA-LABA의 처방은 급증한 반면 ICS가 포함된 흡입기 처방은 감소하였다¹³. 또한 2017년에서 ICS가 포함된 흡입기를 처방받은 환자의 반은 GOLD 기준에서 ICS 처방의 적응증이 되지 않았다¹³. ICS가 포함된 흡입기를 처방받은 군과 ICS가 포함되지 않은 흡입기를 처방받은 두 군 간 연간 악화의 비율은 유의한 차이가 없었다¹³. 그러나 중증 악화의 비율은 ICS를 처방받지 않은 군이 유의미하게 높아¹³ 현실에서는 ICS를 포함하지 않을 경우 중증 악화의 위험이 증가할 수 있다는 것을 알 수 있다.

4. What is the appropriate usage of ICS in patients with COPD?

그렇다면 COPD 환자에게 어떤 상황에서 ICS를 사용하는 것이 적절할까? 표현형(phenotype)인 악화력과 천식, 생체지표(바이오마커, biomarker)인 혈중 호산구, 호기산화질소, 폐기능, 기도과민성(airway hyper-responsiveness, AHR)을 기준으로 알아보자.

1) History of acute exacerbation

2010년 Hurst 등이 발표한 ECLIPSE study는 과거의 악화력이 향후 악화력을 예측하는 기준임을 보여주었다. 또한 여성에서의 천식 과거력과 남성에서의 만성 천명음이 중증도의 급성악화 빈도와 연관이 있었다¹⁴. 이는 천식 또는 천식과 유사한 표현형인 천명이 악화 발생과 관련이 있음을 시사한다.

2018년 IMPACT 연구에서는 ICS가 포함되지 않은 흡입제 치료를 한 군과 비교하였을 때 ICS를 포함하여 3제 복합요법을 시행한 군이 급성악화 빈도와 사망률의 감소를 보였다. 이 연구에서는 약 70%의 환자가 GOLD group D였고, 천식의 과거력이 있는 환자가 COPD 진단을 받은 경우 또한 포함하였다. ICS가 포함되지 않은

흡입기로 치료를 한 환자 군에서는 혈중 호산구 수가 150 cells/ μ L일 때 급성악화 횟수가 증가하였다¹⁵. 금년 New England Journal of Medicine에 게재된 ETHOS 연구는 3제 복합요법이 2제 요법에 비해 중증 악화를 줄일 수 있다는 것을 입증하기 위해 디자인되었다. IMPACT 연구와 같이 천식의 과거력이 있던 경우도 포함하였다. 환자들의 절반 이상이 잦은 급성악화의 과거력이 있었고 혈중 호산구 수가 150 cells μ L 이상이었다. 연구 결과는 ICS가 포함된 3제 복합요법을 시행하였을 때 중등도 이상의 COPD 급성 악화의 비율이 감소하였을 뿐 아니라 320- μ g-Budesonide 삼제요법군은 LAMA-LABA군 대비 사망률도 낮추었다¹⁶.

2) Blood eosinophil

현재의 GOLD와 국내지침은 악화력이 있으면 혈중 호산구가 높은 경우 ICS로 치료할 것을 권하고 있다. COPD 환자에게 1개 또는 2개의 long-acting bronchodilator는 기본적으로 처방하면서 심한 악화나 잦은 악화의 과거력과 높은 혈중 호산구 수가 동반된 경우에 ICS 치료를 고려해야 한다¹⁷. 치료 전의 높은 혈중 호산구 뿐 아니라 치료 후 혈중 호산구 수의 변화도 폐기능 감소 예방과 악화 예방 효과를 예측할 수 있다. ISOLDE 연구의 사후 분석에서 ICS 투여 후 호산구가 감소한 군에서는 폐기능 감소가 줄고 악화 빈도가 감소하였지만 호산구가 증가한 군에서는 폐기능 감소가 가속화되고 악화 빈도가 오히려 늘었다¹⁸. ICS를 투여함에도 혈중 호산구가 증가한 COPD 환자들에게는 혈중 호산구가 증가하는 다른 원인이 있는지 감별하고, ICS 뿐 아니라 다른 치료법도 적극적으로 고려해야 함을 시사한다.

천식을 완전히 배제한 COPD 환자에서는 혈중 호산구 수의 임상적인 중요도가 그렇지 않은 경우에 비해 떨어진다. KOCOSS 코호트 환자 중에 non-ACO COPD 환자들만 분석한 결과 혈중 호산구 수는 폐기능 감소, 삶의 질, 악화 빈도와 유의한 연관성이 없었다¹⁹. 또한 천식을 배제한 11개의 III상과 IV상 비교대조군 임상연구 (randomized controlled trial, RCT)의 자료를 모아서 사후 분석한 결과 혈중 호산구 수는 향후 악화와 관련이 없었다²⁰.

3) Asthma-COPD overlap

천식-COPD 중복(Asthma-COPD overlap, ACO)은 천식과 COPD의 특징을 모두 가지고 있는 질병군이다. 이러한 ACO를 정의하는 기준은 다양하게 제시되었으나 ICS의 효과를 예측하는데 어떤 기준이 유용한지는 명확하지 않다. 2020년 Jo 등은 KOCOSS 코호트 자료를 이용하여 ACO의 정의들을 ICS의 급성악화 예방효과를 기준으로 비교하였다. 전문가의 천식 진단만이 COPD 단독 대비 악화의 증가를 보였고, ICS의 악화예방 효과를 보이는 기준은 전문과 천식 진단과 GINA/GOLD 기준이었다²¹. ACO의 기준들이 각기 다르고 복잡하며 천식 자체가 임상적으로 진단하는 질환임을 감안하면 전문가 진단 천식이야말로 가장 명확한 ACO의 기준이며 ICS의 효과를 예측할 수 있다고 할 수 있다.

4) Fractional exhaled nitric oxide (FeNO)

KOCOSS 코호트 중 호기산화질소(FeNO)를 측정환자들의 자료를 분석한 결과를 보면 천명 유무와 상관없이 FeNO가 25 이상인 경우 천식의 과거력과 관련이 있었다²². 이는 증상과 무관하게 FeNO 수치가 높을 경우 ICS 처방이 악화 예방에 도움이 될 수 있음을 암시한다.

5) Rapid decline of FEV₁

폐기능 특히 FEV₁이 빠르게 감소하는 COPD 환자에게 ICS 처방이 폐기능 감소는 늦출 수 있는지는 아직 연구가 부족하다. 비교대조군 임상연구들을 분석해 보면 6개월 혹은 1년의 초기에는 ICS가 FEV₁을 증가시키지만 그 이후에는 ICS와 위약 간의 차이가 없었다^{23,24}. 하지만 과거 천식을 배제하지 않은 SUMMIT 연구에서는 ICS가 폐기능 감소 속도를 줄였고, real world data를 이용한 UK 연구에서도 호산구 수치와 독립적으로 ICS가

폐기능 감소를 늦추었다²⁵.

6) Airway hyperresponsiveness (AHR)

네덜란드에서 약 30년 동안 추적검사한 COPD 코호트에서 히스타민에 의한 기도과민성(AHR)이 있는 COPD 환자들은 AHR이 없는 환자에 비해 낮은 폐기능과 높은 사망률을 보였다²⁶. 후속 연구로 AHR의 변동에 따른 사망률의 변화를 확인하였는데 AHR이 지속되는 환자의 사망률이 높았던 것에 반해 AHR이 있다가 없어진 환자들의 사망률은 처음부터 없었던 환자에 비해 사망률이 높지 않았다²⁷. 비슷하게 캐나다에서 Lung Health Study (LHS)와 Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) 연구의 환자들을 분석한 결과 AHR가 있는 COPD 환자들이 AHR가 없는 환자에 비해 폐기능 감소가 더 빠르고 사망률은 2배가 높았다. 천식과 COPD에서 AHR이 생기는 기전이 같지 않고²⁸, AHR이 곧 천식을 뜻하는 것은 아니지만 AHR을 없애거나 완화시킬 수 있다면 폐기능 감소 정도와 사망률도 낮출 수 있을 것이다.

7) History of asthma

천식 과거력을 가지고 있는 COPD 환자가 급성 악화의 위험이 없다면 ICS 중단이 가능할까? 이런 목적으로 디자인된 연구는 아직 발표된 것이 없지만 2018년 발표된 KRONOS 연구로 그 결과를 유추해 볼 수 있다. 이 연구는 3제 복합요법이 2제 요법에 비해 폐기능 향상에 효과가 있음을 입증하기 위해 고안되었다. 최근 1년간 급성악화가 없는 COPD 환자를 대상으로 하였지만 역시 이전 IMPACT 연구와 유사하게 천식 과거력이 있는 환자들이 포함되었고 70% 이상의 환자가 연구 이전에 이미 3제 요법으로 치료 중이었다. 연구가 사전에 설정한 목표는 달성하였지만 ICS가 포함되지 않은 LAMA-LABA 흡입기 군에서 연간 악화율이 0.3에서 0.95로 급격히 증가하였다. 즉 이전 천식 병력이 있는 환자의 경우 악화 위험이 없더라도 ICS를 중단하면 급성 악화의 위험이 증가할 수 있다²⁹.

과거의 천식이 있었지만 현재 천식 치료를 받지 않는다고 천식이 없다고 할 수 있을까? 증상이 없거나 매우 경미한 천식 환자가 나이가 들어 COPD가 발생한 경우 천식이 없다고 단정하기는 어렵다. 과거에 천식을 진단받았지만 현재 증상이 없는 천식 환자들을 대상으로 ICS-LABA 치료를 한 결과 대조군 대비 AHR과 FeNO가 호전되었다³⁰. 즉 증상이 없더라도 천식을 진단받았던 환자는 ICS-LABA에 의해 천식의 특징적인 생체지표가 호전되는 경과를 보였다. 이를 COPD 환자에서 유추해 본다면 과거에 천식이 있던 COPD 환자가 ICS에 좋은 효과를 보일 수도 있는 것이며 완치가 없는 만성질환으로써 천식을 생각하면 ICS에 반응을 보이는 것이 당연하다.

8) ICS withdrawal

금년 European Respiratory Society (ERS)에서 발표된 가이드라인에서는 혈중 호산구 수치에 따라 ICS 중단 이후 중등도 이상의 급성악화가 발생하는 횟수에 대해 4개의 RCT를 묶어 메타분석을 하였다. 그 결과 혈중 호산구 수가 300 cells/ μ L 또는 2%보다 높을 때는 ICS 중단 이후 급성악화의 빈도가 증가하였다³¹. 하지만 위의 분석에 포함된 RCT 중 INSTEAD 연구는 천식의 과거력이 있는 환자는 배제하였고, SUNSET 연구는 천식의 과거력뿐 아니라 호산구가 600 cells/ μ L 이상인 환자도 배제하였다. 즉 대상 환자의 특성에 따라 결과가 바뀔 수 있는 RCT를 묶은 결과임을 감안해야 한다.

ICS 중단(withdrawal) 연구들과는 대조적으로 현재까지 발표된 3제 단일 흡입기 치료제들에 대한 임상 연구들은 천식 과거력이 있는 COPD 환자들을 엄격하게 배제하지 않았다^{15,16,29,32-35}. 연구 시작 후 초기에 치료 기간에 악화력이 차이가 발생한 것이 천식이 있는 COPD 환자가 ICS를 중단하면서 악화가 발생했기 때문이었을 수 있다³⁶. 또한 앞서 언급했듯이 호산구에 따른 ICS의 효과 차이³⁷도 천식 환자를 완전히 배제한 경우 다른 양상으로 나타날 수도 있다²⁰.

천식을 완전히 배제한 GLUCOLD 연구에서는 ICS 중단 후 COPD 환자들의 폐기능 감소가 더 빨라지고, AHR

과 삶의 질도 악화되었다³⁸. LHS-2에 등록된 COPD 환자들의 ICS에 의한 폐기능 변화를 유전자형과 함께 분석하였는데 유전적 요인에 의해 ICS를 투약 중인 COPD 환자의 폐기능 변화가 차이남을 보여주었다. 즉 천식이 아니더라도 COPD 환자가 ICS 중단 후 COPD가 진행될 수 있으며 유전적인 배경에 의해 ICS에 대한 반응의 차이가 있을 수 있다.

5. Conclusion

COPD 환자에게 ICS를 처방하는 것은 많은 요소를 고려해야 한다. 2018년 Agusti 등은 적절한 long-acting bronchodilator therapy를 함에도 불구하고 급성악화로 입원력이 있거나, 1년에 2회 이상의 중등도 이상의 급성 악화가 있거나, 혈중 호산구 수치가 300 cells/ μ L 이상이거나 천식이 동반된 경우에는 ICS를 처방할 것을 강력하게 권유하고 있다. 그러나 반복적인 폐렴이 발생하거나, 혈중 호산구 수치가 100 cells/ μ L 미만이거나, mycobacteria 감염의 과거력이 있을 경우에는 ICS를 처방하지 않을 것을 권유하였다¹⁷. 본 저자는 천식이 동반된 경우와 함께 천식의 과거력이 있을 때도 ICS 처방이 필요하며 그 외 FeNO가 높거나 FEV₁이 빠르게 감소하거나 AHR이 있는 경우에도 ICS 처방을 고려해야 된다고 제안한다(Table 1).

Figure 1에서는 이를 종합하여 diagram을 만들었다. 이전 천식의 과거력과 현재의 천식은 변함이 없는 요인 (invariable factor)으로써 악화력과 관계없이 지속적으로 ICS와 기관지 확장제로 치료한다. 국내의 지침과 마찬

Table 1. Factors to consider when initiating ICS treatment in COPD patients

Strong support	Consider use	Avoid use
<ul style="list-style-type: none"> · History of hospitalisation for exacerbations of COPD* · ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year* · Blood eosinophils >300 cells/μL · History of, or concomitant, doctor-diagnosed asthma 	<ul style="list-style-type: none"> · 1 moderate exacerbation of COPD per year* · Blood eosinophils 100~300 cells/μL · High FeNO · Rapid decline of FEV₁ · Airway hyperresponsiveness 	<ul style="list-style-type: none"> · Repeated pneumonia events · Blood eosinophils <100 cells/μL · History of mycobacterial infection

*despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy.

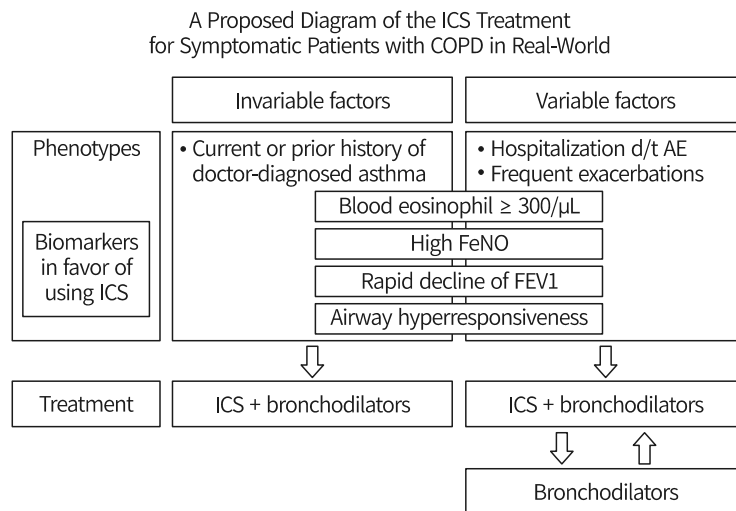


Figure 1. A proposed diagram of the ICS treatment for symptomatic patients with COPD in real-world. Hospitalization d/t AE: hospitalization due to acute exacerbation.

가지로 빈번한 급성악화와 악화로 인한 입원이 있는 경우에도 ICS와 기관지 확장제로 치료한다. 하지만 악화력은 변동하는 요인(variable factor)으로써 이러한 요인이 해결된 경우(악화가 없는 경우) ICS를 중단할 수 있다. 생체지표로써 높은 혈액 호산구와 FeNO, 폐기능 감소가 빠르거나 AHR이 있다면 ICS 처방을 고려할 수 있지만 이는 절대적인 기준이 아니므로 천식과 악화력 유무와 같이 개별적인 임상상황에 맞추어 결정한다. 예를 들어 천식 과거력과 악화력이 있다면 높은 혈중 호산구 수로 인해 ICS의 악화 예방 효과를 예측할 수 있지만 천식 과거력과 악화력도 없다면 혈중 호산구 수가 높더라도 ICS의 이점이 크지 않다.

정리하면 국내의 COPD 환자에서 ICS의 부적절한 사용이 만연하였지만 꾸준히 감소하고 있다. 과거 또는 현재의 천식 유무, 악화력, 혈중 호산구 수 등은 급성 악화를 예방하는 ICS의 효과를 예측할 수 있는 요인이다. 하지만 이러한 기준들의 유무에 따라 ICS를 기계적으로 처방하기보다는 개개인의 COPD 환자에서 각각의 요인들을 독립적으로 평가하고, 이를 바탕으로 ICS의 득과 실을 종합적으로 판단하여 처방하는 것이 좋겠다.

References

1. 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.
2. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
3. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
4. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
5. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD006826.
6. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
7. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26.
8. Cascini S, Kirchmayer U, Belleudi V, Bauleo L, Pistelli R, Di Martino M, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and risk of pneumonia: a nested case-control population-based study in Lazio (Italy)-The OUTPUL study. *COPD* 2017;14:311-7.
9. White P, Thornton H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids--implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013;8:e75221.
10. Griffith MF, Feemster LC, Zeliadt SB, Donovan LM, Spece LJ, Udris EM, et al. Overuse and misuse of inhaled corticosteroids among veterans with COPD: a cross-sectional study evaluating targets for de-implementation. *J Gen Intern Med* 2020;35:679-86.
11. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-43.
12. Lee J, Lee JH, Kim JA, Rhee CK. Trend of cost and utilization of COPD medication in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:27-33.
13. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and

- COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019;20:62.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
 15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
 16. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
 17. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018;52:1801219.
 18. Mathioudakis AG, Bikov A, Foden P, Lahousse L, Brusselle G, Singh D, et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur Respir J* 2020;55:1902119.
 19. Song JH, Lee CH, Kim JW, Lee WY, Jung JY, Park JH, et al. Clinical implications of blood eosinophil count in patients with non-asthma-COPD overlap syndrome COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2455-64.
 20. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res* 2020;21:240.
 21. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
 22. Jo YS, Choe J, Shin SH, Koo HK, Lee WY, Kim YI, et al. Exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications of the use of inhaled corticosteroids. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:42-50.
 23. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007;131:682-9.
 24. Whittaker HR, Jarvis D, Sheikh MR, Kiddle SJ, Quint JK. Inhaled corticosteroids and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res* 2019;20:277.
 25. Whittaker HR, Müllerova H, Jarvis D, Barnes NC, Jones PW, Compton CH, et al. Inhaled corticosteroids, blood eosinophils, and FEV1 decline in patients with COPD in a large UK primary health care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1063-73.
 26. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
 27. Teferra AA, Vonk JM, Boezen HM. Longitudinal changes in airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Eur Respir J* 2020;55:1901378.
 28. Jones RL, Noble PB, Elliot JG, James AL. Airway remodelling in COPD: it's not asthma! *Respirology* 2016;21:1347-56.
 29. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
 30. van den Toorn LM, Prins JB, de Jongste JC, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005;99:779-87.
 31. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
 32. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
 33. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy

- versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
34. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
 35. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.
 36. Wedzicha JA, Banerji D, Kostikas K. Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;379:591.
 37. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.
 38. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.