

## Kombine preparat ya da tek başına uzun etkili beta agonist kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında pnömoni gelişme oranının retrospektif olarak karşılaştırılması

Retrospective comparison of pneumonia occurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease using inhaled combination or inhaled long acting beta agonist alone

Tuğba ÖNALAN<sup>1</sup> Ayşegül BAYSAK<sup>2</sup> Jülide Çeldir EMRE<sup>3</sup> Özer ÖZDEMİR<sup>4</sup> Mustafa Hikmet ÖZHAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Karşıyaka Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Turgutlu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup>Özel Egepol Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Son çalışmalarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında kombine preparat (uzun etkili beta agonist+inhale steroid) kullanımının pnömoni riskini arttıracığına dair bazı veriler elde edilmiştir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, düzenli olarak inhale kombine preparat ya da sadece uzun etkili beta 2 agonist (*long acting beta 2 agonist*, LABA) kullanan KOAH olgularında pnömoni gelişim oranlarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış iki 62 KOAH olgusu çalışmaya alındı. Hastalar kullandıkları inhale ajana göre "kombine grubu" (31 olgu; 26 erkek, 5 kadın; ortalama yaş±SS: 68±9) ve "LABA" grubu (31 olgu; 27 erkek, 4 kadın, ortalama yaş±SS: 66±8) olarak iki gruba ayrıldı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi ve her hastayla telefonla görüşüldü.

**Bulgular:** Hastalık ağırlık derecesi kombine grubunda 10 hasta ve LABA grubunda 8 hasta ağır ya da çok ağır (FEV<sub>1</sub><%50) KOAH olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ile pnömoni rastlanma oranı kombine grubunda 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 10 epizod (%32) olarak saptandı (p=0.06). Ek hastalık olarak kombine grubunda 2 hastada ve LABA grubunda 3 hastada diabetes mellitus mevcuttu.

**Sonuç:** Hasta sayılarının sınırlı olması nedeni ile iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda da kombine preparat kullananlarda pnömoni gelişme riski artmış olarak saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** KOAH, kombine preparat, LABA, pnömoni.

### Abstract

**Aim:** Data from recent studies revealed that the use of combinations of inhaled corticosteroids and long acting beta 2 agonists (LABA) may increase pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. The aim of this retrospective study is to compare the occurrence of pneumonia in COPD patients who received regularly inhaled corticosteroid and LABA combinations with the patients who received inhaled LABA only.

**Materials and Methods:** Sixty-two COPD patients were included in the study. Patients were divided into 2 groups according to the inhaled agents they used; "combination group" (31 patients; 26 male, 5 female; median age±SD: 68±9) and "LABA group" (31 patients; 27 male, 4 female; median age±SD: 66±8). Medical records of patients were retrospectively evaluated and all patients were contacted via telephone.

Yazışma Adresi: Ayşegül BAYSAK

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.07.2014 Kabul Tarihi: 05.09.2014

**Results:** Ten patients in combination group had severe or very severe COPD ( $FEV_1 < 50\%$ ) versus 8 patients in LABA group. Seventeen episodes (54%) of pneumonia was detected in the combination group, whereas 10 (32%) in LABA group ( $p=0.06$ ). Diabetes mellitus was present as a comorbidity in two patients in the combination group and in three in the LABA group.

**Conclusion:** Since study population was limited, statistical difference between the two groups was found to be insignificant. But, there was a trend of higher incidence of pneumonia in the combination group, similar to previous studies.

**Keywords:** COPD, combination inhaled agents, LABA, pneumonia.

## Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sistemik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır. Önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen KOAH günümüzde dünyada beşinci, ülkemizde üçüncü ölüm nedenidir. KOAH'tan ölümlerin 2020'li yıllarda dünyada üçüncü ölüm nedeni olacağı hesaplanmaktadır. Günümüz rehberlerine göre tedavi beklentileri; yaşam kalitesini iyileştirmek (semptomların azaltılması, egzersiz kapasitesinin artırılması, efora tahammülün artırılması, etkinliğin artırılması), atakların azaltılması, fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması ve mortaliteyi azaltmaktır (1-4). KOAH'ın görülme sıklığı 40 yaş üzerindeki erişkinlerde %9-10 civarında olup, sigara içenlerde içmeyenlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında oran *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) evrelerine göre evre I %8.6, evre II %9.1 ve evre III-IV %1.5 olarak bulunmuştur (5).

Patogenezi kronik inflamasyonun bulunması nedeniyle inhale kortikosteroidler (İKS) hastalara önerilen ikinci kuşak tedavi ajanlarıdır. Astımdaki belirgin faydaları nedeniyle tedavinin temelini oluşturan İKS'lerin KOAH tedavisindeki etkileri bu kadar kesin değildir. Ayrıca, potansiyel yan etki riskleri de göz önüne alınınca kullanımlarının çok ciddi hastalığı olan ve sık alevlenme geçiren hastalarla sınırlandırılması önerilmiştir (6, 7).

Bununla beraber, KOAH'ta İKS'lerin yerini belirleyecek birçok araştırma yapılmaktadır. İKS ile alevlenme oranında %30 düzeyinde anlamlı düşüş bildiren ilk randomize çalışmaların meta-analizi KOAH'ta İKS'ye olan ilgiyi arttırmıştır (8). Ayrıca yedi çalışma verisinin havuzlanmış analizinde plaseboya karşı İKS ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %27 düzeyinde anlamlı düşüş olduğu bulunmuştur (9). Kırk yedi çalışmanın gözden geçirildiği Cochrane derlemesinde İKS kullanımının mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (13). Son olarak sağlık bakımı veri tabanları kullanılarak oluşturulan büyük popülasyon çalışmalarında, uzun etkili beta-2 agonist (LABA) ile kombine İKS kullanımıyla tüm nedenlere bağlı mortalitede %30-40 düzeyinde anlamlı düşüş olduğu rapor edilmiştir (10- 12).

Bu farklı verilere karşı, kombine preparat (LABA+İKS) kullanan KOAH olgularında inhale steroidlere bağlı yan etkiler, özellikle pnömoni riskinin artmış olacağına dair son çalışmalarda bazı veriler de elde edilmiştir. Retrospektif olarak düzenlediğimiz çalışmamızda amaç, düzenli LABA+İKS kullanan KOAH olgularında gelişen ve klinik olarak tanı konulmuş pnömonileri, sadece LABA kullanan KOAH olgularında gelişen pnömoniler ile karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Polikliniğimiz tarafından düzenli olarak takip edilen KOAH olguları çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve her hastayla telefon görüşmesi yapıldı. Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulguları, solunum fonksiyon testi (SFT), radyolojik ve laboratuvar bulguları ile KOAH ve pnömoni tanıları almış vakalar seçildi. Hastalar kullandıkları tedaviye göre "kombine grubu (LABA+İKS)" ve "LABA grubu" olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruptaki vakaların sigara kullanım öyküleri, ek hastalık varlığı, KOAH ağırlık dereceleri, pnömoni epizodları ve gelişme süreleri ile ilaç kullanım süreleri kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

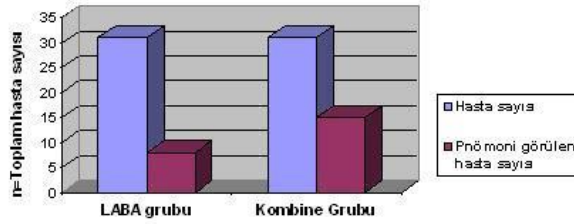
İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı 16. Sürümü kullanıldı. Her iki grup için tanımlayıcı istatistik veriler elde edilerek *student's t-test* ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı değeri  $p=0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Polikliniğimiz tarafından düzenli olarak takip edilen 62 KOAH olgusu çalışmaya alındı. Hastalar kullandıkları tedaviye göre "kombine grubu" (Erkek/Kadın: 26/5; ortalama yaş±ss: 68±9 yıl) ve "LABA" grubu (Erkek/Kadın: 27/4; ortalama yaş±ss: 66±8 yıl) olarak ikiye ayrıldı. Sigara öyküleri "kombine grubu"nda 36±7 paket/yılı, "LABA" grubunda ise 38±8 paket/yılı idi. Ek hastalık olarak kombine grubunda 2 ve LABA grubunda 3 hastada diabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Hastalık ağırlık derecesine bakıldığında kombine grubunda 10 hasta ve LABA grubunda 8 hasta ağır veya

çok ağır ( $FEV_1 < \%50$ ) KOAH olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ile pnömoni rastlanma oranı kombine grubunda 15 hastada, 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 8 hastada 10 epizod (%32) olarak saptandı ( $p=0.06$ ) (Şekil-1). Postbronkodilatör  $FEV_1$ , LABA grubunda  $58.5 \pm 5.6$ , kombine grubunda  $51.0 \pm 5.0$  olarak bulundu. Ortalama ilaç kullanım süreleri arasında fark görülmedi. Pnömoni gelişme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, kombine grupta süre daha kısaydı (Tablo-1). Her iki grupta da mortalite saptanmadı.



**Şekil-1.** Kombine preparat ve LABA kullanan çalışma gruplarında pnömoni gelişme oranları.

**Tablo-1.** LABA ve Kombine Preparat Kullanan Grubun Demografik Özellikleri.

	LABA Grubu	Kombine Grubu
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (n)	27/4	26/5
Yaş (yıl) (Ortalama yaş $\pm$ ss)	66 $\pm$ 8	68 $\pm$ 9
Sigara öyküsü (paket/yıl) (n $\pm$ ss)	38 $\pm$ 8	36 $\pm$ 7
Postbronkodilatör $FEV_1$ (%)	58.5 $\pm$ 5.6	51.0 $\pm$ 5.0
Ağır veya çok ağır KOAH olgusu ( $FEV_1 < \%50$ ) (n, %)	8 (%25.81)	10 (%32.26)
Ek hastalık* (hasta sayısı) (n,%)	3 (%9.67)	2 (%6.45)
Pnömoni tanısı % (n=Toplam hasta sayısı/epizod)**	%32 (8/10)	%54 (15/17)
İlaç kullanım süresi (ortalama yıl $\pm$ ss)	3.69 $\pm$ 2.71	3.83 $\pm$ 2.90
Pnömoni gelişme zamanı (ortalama yıl $\pm$ ss)	3.88 $\pm$ 1.90	2.61 $\pm$ 2.44

\*:Diabetes mellitus, \*\*:  $p=0.06$ . (KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist)

## Tartışma

Farmakoloji alanındaki gelişmeler ve histopatolojik-fizyopatolojik özellikleri göz önüne alındığında, KOAH sistemik bir hastalık olarak değerlendirilip, tedavi gerektirmektedir. Birbirlerinin özellikle anti-inflamatuvar etkilerini güçlendiren bronkodilatör tedaviler yapılması önerilmektedir (13). GOLD rehberi orta KOAH olgularına, semptomlar söz konusu ise bir ya da daha fazla bronkodilatörün verilmesini önermektedir (14).

İKS'ler,  $FEV_1$  düşüş hızını azaltmamakta, mortaliteyi anlamlı olarak düşürmemekte; ancak her hasta için yıllık ortalama KOAH alevlenme sayısını ve hayat kalitesindeki düşüşü azaltmaktadır. Bununla birlikte lokal yan etkiler ve pnömoni riski anlamlı olarak artmaktadır (15). Örneğin "Towards a Revolution in COPD Health" (TORCH) çalışmasında İKS kullananlarda pnömoni olasılığının arttığı gösterilmiştir (14). Çalışmanın seyri

sırasında, salmeterol ve plasebo gruplarındakine kıyasla, flutikazon veya salmeterol+flutikazon kullanan grupta pnömoni yan etki raporu olan daha fazla hasta izlenmiştir [sırasıyla 9'a (%11) karşı 16 (%14)]. Ancak bu çalışmada pnömoni tanısının sadece klinik gözlem ile belirlenip, radyolojik ve/veya laboratuvar verileri ile desteklenmediği görülmüştür. Çalışmamızda pnömoni rastlanma oranı LABA+İKS alan grupta 15 hastada, 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 8 hastada 10 epizod (%32) olarak saptandı ( $p=0.06$ ). İlk pnömoniye kadar geçen sürenin İKS alan grupta anlamlı olarak daha kısa olduğu ortaya kondu.

Plasebo kullanan gruba karşı salmeterol+flutikazon kullanan grup için risk oranı 1.64 (%95 CI 1.33-2.02) olarak bulundu. Bu 3 yıl içinde herhangi bir zamanda pnömoni riskinde %64'lük bir artışı temsil etmektedir (14). Çalışmamızda ise kombine preparat kullananlarda pnömoni gelişme zamanı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kısadır.

Kanada'da yapılan bir başka çalışmada, KOAH'ı olan olgularda pnömoni ve buna bağlı hospitalizasyon, özellikle inhale steroid kullananlarda yüksek bulunmuştur (16). Ancak araştırma için dergi editörünün yorumunda, radyolojik olarak pnömoninin doğrulanmadığı, KOAH tanısının sadece KOAH ile ilgili ilaç kullanımı ile belirlendiği, SFT ölçümünün yapılmadığı ve hastalık şiddetinin belirlenmediği, hastaların oral steroid kullanıp kullanmadıklarının belirtilmediği ve önceki hastaneye yatış sıklıklarının belirlenmediği vurgulanmıştır (17). Sonuçta, inhale steroid kullananlarda pnömoni sıklığının yüksek olduğu yargısına ulaşmak için verilerin yeterli olmadığı görüşü ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulgular, SFT sonuçları, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile KOAH ve pnömoni tanıları kesinleşmiş vakalar seçilmiştir.

*Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE)* çalışmasında da ataklar ile eş zamanlı pnömoni olguları belirlenmiş, ancak bunların inhale steroid grubu ve antikolinerjik grubu arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (18).

İngiltere'de yapılan ve 3760 KOAH hastasının 10 yıllık izlem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, bu hastalarda pnömoni riskinin yüksek olduğu; ancak KOAH tanısı konmadan önce de bu hastalarda pnömoni olasılığının yüksek bulunduğu, inhale steroid kullanmanın bu riski artırmadığı belirtilmiş ve hastalığın şiddeti ile pnömoni riskinin ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Herhangi İKS kullanımı ile pnömoni riskinin arttığı, ancak bu artışa mortalitede artışın eşlik etmediği bildirilmiştir. Yaşlılarda, daha ağır hastalığı olanlarda ve  $FEV_1$  düzeyi düşük olanlarda pnömoni riskinin en yüksek olduğu bildirilmektedir (15). TORCH çalışmasında pnömoniye bağlı ölümler bütün hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. İlk fatal pnömoni olayına kadar

geçen sürede, plasebo ile karşılaştırıldığında, aktif tedavide farklılığa dair hiçbir kanıt görülmemiştir (14). Çalışma-mızda da pnömoni vakalarımızın hiçbirini mortal seyretmemiştir.

İKS'ler, FEV<sub>1</sub> düşüş hızını azaltmamak ve mortaliteyi anlamlı olarak düşürmemekle birlikte, her hasta için yıllık ortalama KOAH alevlenme sayısını ve hayat kalitesindeki düşüşü azaltmaktadır. Ancak bununla beraber, lokal yan etkiler ve pnömoni riski anlamlı olarak artmaktadır (20). Ayrıca, KOAH heterojen bir hastalık olup, hangi alt grubunun İKS tedavisinden daha fazla fayda göreceği tam olarak bilinmemektedir. Bütün bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, KOAH tedavisi ile ilişkili olarak yayınlanmış Türk Toraks Derneği KOAH tanı ve

tedavi uzlaşma raporu (4), GOLD kılavuzu (6), American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) kılavuzları (7) İKS'lerin ağır ve çok ağır KOAH'ta ve sık atak geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedirler. Yine bu kılavuzlarda İKS'nin tek başına kullanılması önerilmemektedir.

### Sonuç

KOAH'lılarda pnömoni riskini ve bunu etkileyen faktörleri doğru olarak değerlendirebilmek için halen geniş kapsamlı ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
2. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15(Suppl A):1A-8A.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl 1):1-232.
4. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(1):1-66.
5. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3(Suppl A):A543.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. Available from: <http://www.goldcopd.com> (accessed 21 Sep 2011).
7. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155(3):179-91.
8. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113(1):59-65.
9. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12): 992-7.
10. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):580-4.
11. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in COPD: Results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172(4):460-4.
12. Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.
13. Yıldırım N. Orta KOAH'ta inhaler kortikosteroid / beta-2 agonist tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010;58(2):192-201.
14. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, et al. Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) investigators. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010;35(3):532-9.
15. Sezer M, Kart L. KOAH Tedavisinde İnhaler Kortikosteroidler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013;1(1):24-30.
16. 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(2):162-6.
17. Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia... or do they? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):111-2.
18. 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(1):19-26.
19. Kiri V, Visick G, Chigbo C, Hagan G, Muellerova H, Davis K. Assessing the incidence pattern of pneumonia among COPD patients with or without exposure to inhaled steroids. *Eur Respir J* 2007;30(Suppl 51):628.
20. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3 (published online).