

慢性阻塞性肺疾病三联吸入药物停用ICS的研究进展

杨浩¹, 华毛^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月25日; 录用日期: 2022年7月18日; 发布日期: 2022年7月27日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease简称COPD)是一种慢性气道疾病, 主要表现为相应的呼吸道症状和不可逆的气流受限, 患病率高, 病死率高。急性加重的频发会导致肺功能恶化、疾病进展和生活质量下降, 是COPD稳定期管理的重点。而三联药物治疗慢阻肺及预防急性加重, 目前在市场上广泛应用。由于过度使用ICS, 经常用于疗效尚未确定的患者及担心长期使用ICS的不良事件, 特别是肺炎, 这种方法正在接受审查。因此, 需要明确COPD患者使用ICS的个性化方案, 并考虑在没有明确指征的患者中停用ICS。本文将围绕COPD稳定期患者三联吸入药物治疗的降级研究进展进行综述, 其主要内容包括当前各种指南对COPD提出建议, 撤除ICS的相关研究数据、重要结果、亚组分析、结论与展望为COPD的临床用药规范提供参考。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 三联吸入药物, 停用ICS

Research Progress on Discontinuation of ICS with Triple Inhaled Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hao Yang¹, Mao Hua^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 25th, 2022; accepted: Jul. 18th, 2022; published: Jul. 27th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic airway disease, mainly manifested by corresponding respiratory symptoms and irreversible airflow limitation, with high morbidity and mortality. Frequent exacerbations can lead to worsening lung function, disease progression, and quality of life, and is the focus of management in stable COPD. The triple drug treatment of COPD and the prevention of acute exacerbations are currently widely used in the market. This approach is under scrutiny due to overuse of ICS, frequent use in patients whose efficacy has not been established, and concerns about adverse events from long-term ICS use, particularly pneumonia. Therefore, individualized regimens of ICS use in COPD patients need to be identified and ICS discontinuation should be considered in patients without a clear indication. This article will review the research progress on de-escalation of triple inhaled drug therapy in stable COPD patients. The main contents include recommendations for COPD by current guidelines, relevant research data on withdrawal of ICS, important results, subgroup analysis, and replacement after drug withdrawal. The treatment, conclusion and prospect provide reference for the clinical medication standard of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Triple Inhaled Drugs, Discontinuation of ICS

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease 简称 COPD)仍然是全球慢性病发病率和死亡率的主要原因[1]。经济负担也是重大问题。单独或联合使用支气管扩张剂(长效 β^2 肾上腺素受体激动剂(LABA)和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA))治疗慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease 简称 COPD)患者是主要的药物治疗基石,当前的单一吸入器中的“封闭式”LABA/LAMA/ICS 组合已经上市,从而增加了同时吸入三种药物的便利性,这将可能进一步增加接受三联疗法的 COPD 患者的比例。最近的研究表明,在前一年有 ≥ 1 次中度或重度急性加重的症状严重的 COPD 患者中,在降低急性加重风险和改善肺功能方面,固定剂量三联组合优于 LABA/ICS 和/或 LABA/LAMA 成分功能和生活质量[2] [3] [4]。然而,考虑到众所周知的 ICS 风险,尤其是肺炎[5],人们越来越关注从接受三重 ICS 方案的稳定期 COPD 患者中撤出 ICS 到 LABA/LAMA 组合可减轻这些潜在风险的必要性。我们的目的探究停用 ICS 的可能性。

2. 关于 COPD 治疗指南建议

2.1. 治疗 COPD 使用 ICS 的建议

1) 全球慢性阻塞性肺病倡议(GOLD 2020)建议[6]: GOLD 指南推荐所有 A 组患者,根据呼吸困难严重程度给予一种短效或长效支气管扩张剂; B 组患者初始治疗应包括长效支气管扩张剂,对于合并严重呼吸困难者,可考虑使用两种支气管扩张剂进行初始治疗,同时注意识别和治疗其他合并症[7]; 推荐 C

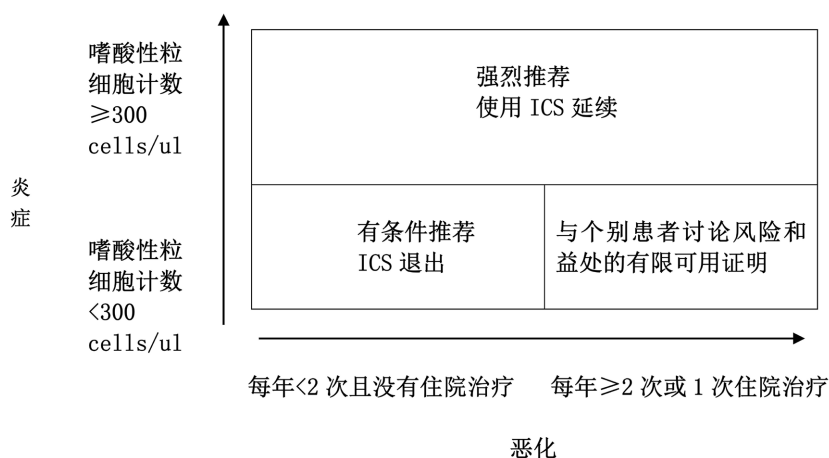
组患者给予长效支气管扩张剂、长效胆碱能受体拮抗剂(LAMA), 其对呼吸困难和急性加重均有疗效且在预防病情恶化方面优于长效 β^2 -受体激动剂(LABA) [8]; D组患者治疗可以从LAMA开始, 但对于症状更严重的患者(CAT评分 ≥ 20 分), 特别是有更严重的呼吸困难和/或运动受限者, 可选择LAMA + LABA作为初始治疗[9] [10]。

2) 英国国家卫生与临床优化研究所指南(简称NICE指南)对从LABA + ICS升级为三联疗法给出的建议是满足以下任意一条: a) 症状持续影响患者日常生活质量; b) 发生严重的需要入院的急性加重; c) 1年内发生2次中度急性加重。同理, 如果具备后两条中任意一条则可以考虑从LABA + LAMA升级为三联疗法, 但若只具备第一条时, 可考虑先进行3个月的三联疗法, 若症状改善则继续, 若未改善则切换至两联疗法[11];

3) 2021年修订版慢性阻塞性肺疾病诊治指南建议[12], 对于使用ICS + LABA治疗仍存在呼吸困难或运动受限的患者, 推荐升级至三联疗法(ICS + LABA + LAMA); 对于接受LAMA + LABA治疗后发生急性加重的患者, 若血EOS ≥ 100 个/ μl 时推荐升级至三联疗法(ICS + LABA + LAMA); 对于接受ICS + LABA治疗后发生急性加重的患者, 推荐升级至三联疗法[13]。

2.2. 治疗 COPD 撤除 ICS 建议

1) 2020年5月欧洲呼吸病学协会(ERS) [14]发布的首个针对慢性阻塞性肺疾病撤除吸入型糖皮质激素的指南(简称ERS指南)建议(图1), a) 对于无频繁急性加重史的慢阻肺患者考虑停用ICS(有条件推荐, 中等质量证据); b) 对于血EOS计数 ≥ 300 个/ μl 的患者, 无论有无频繁急性加重史, 不建议停用ICS(强烈推荐, 中等质量证据); c) 撤除ICS后续以一种或两种长效支气管扩张剂治疗(强烈推荐, 中等质量证据)。对于存在频繁加重但血EOS < 300 个/ μl 的慢阻肺患者, 由于缺乏足够证据, 对此类患者的ICS撤除并未给出任何建议。无频繁加重的定义是指过去一年最多只有一次中度急性加重。



注: ICS 为吸入性糖皮质激素

Figure 1. Summary of ERS guideline recommendations

图 1. ERS 指南建议总结

2) 2021年修订版慢性阻塞性肺疾病诊治指南建议[12], 对于接受三联吸入疗法后病情持续恶化的患者, 添加磷酸二酯酶4抑制剂(罗氟司特, 针对FEV1占预计值% $< 50\%$ [15]、慢性支气管炎且近1年来至少出现1次急性加重住院的患者) [11] [16]; 或加用大环内酯类抗生素(阿奇霉素的证据较充足, 尤其是对于既往吸烟的患者[17] [18], 但需注意其不良反应包括耐药、QTc间期延长和耳毒性等)或停用ICS。

3. 撤除 ICS 的相关研究数据、结果及分析

3.1. 撤除 ICS 对 FEV1 及急性加重(恶化)的影响, 由于数据尚不充分, 且所得结果不同, 结论存在争议

1) 撤除 ICS 有利影响

来自对 KOLDKOCOSS 队列的真实世界数据[19]的分析得出的结果, 与 ICS 撤除者相比, ICS 使用者在基线时表现出更低的 FEV1 和更频繁的急性加重。此外, 与撤除 ICS 的组相比, 使用 ICS 的组中出现支气管扩张剂反应、症状严重和生活质量差的患者比例更高。

Chapman 等人报告了一项为期 6 个月的试验结果, 该试验调查了 1053 名没有频繁加重或哮喘病史但仍在接受三联疗法 ≥ 6 个月的 COPD 患者停用 ICS [20]。4 周后在噻托溴铵、沙美特罗和丙酸氟替卡松的试验中, 患者被随机分配到突然停止 ICS 并改用单一吸入器(IND/GLY)或继续相同的治疗方案。停用 ICS 导致 FEV1 小幅下降 26 mL, 主要发生在前 4 周, 并且恶化率没有增加。

在 OPTIMO 中, 与继续使用 ICS/支气管扩张剂治疗相比, 停用 ICS 后 6 个月期间恶化的风险没有显著增加, 并且没有证据表明 COPD 症状或肺功能恶化[21]; 来自德国的前瞻性、非干预性 2 年 DACCORD 研究, 研究了 1022 名 COPD 患者中 236 名停用 ICS 的结果[22]。停用 ICS 的患者病程更短, 肺功能更好; 在停用 ICS 的患者中, 74.2% 的患者没有出现恶化, 而继续使用 ICS 的患者中这一比例为 70.7%; 在第一年, 退出 ICS 的患者的恶化率为 0.414, 继续接受 ICS 的患者的恶化率为 0.433。

COSMIC 研究[23]中(见表 1), 在导入期后, 撤除 ICS 导致 FEV1 显著减少, 且调整后差值仍为 4.1%, 12 个月后两组之间的绝对差异为 50 ml (95% CI: 10~100 ml; $P = 0.022$), 结论支持继续 ICS 维持。

INSTEAD 研究[24]中(见表 1), ICS 撤除组和维持治疗组 FEV1 差异没有统计学意义。

肺功能测定法达到了主要目标, 95% CI 的下限(-0.045 L)高于 PPS 中预定义的非劣效性限-0.06 L。茆达特罗在第 12 周的最小二乘均值谷标准误差 FEV1 值为 1.584 ± 0.0294 , SFC 为 1.593 ± 0.0300 。

在随后的优越性测试中在任何其他访视中, FEV1 谷值的治疗之间没有显著差异, 并且在第 12 周或第 26 周各个时间点 FEV1 的治疗之间没有显著差异。在第 12 周或第 26 周的 FVC 治疗之间也没有统计学上的显著差异。吸气能力亚组包括 370 名患者(每个治疗组 185 名)。与强制肺活量变量一样, 在第 12 周或第 26 周, 治疗之间没有统计学上的显著差异。

有三项研究[20] [24] [25]发现撤除 ICS 对首次中重度急性加重的时间亦无影响(HR 值为 1.04, 95% CI: 0.94~1.16, $P = 0.42$, $I^2 = 2\%$)。

2) 撤除 ICS 不利益

在优化支气管扩张剂管理(WIST)试验期间停用吸入性类固醇探讨了重度或极重度 COPD 患者, 筛查前一年至少有一次 AECOPD 史, 以及使用 LAMA 进行三联治疗, 当 ICS 在 3 个月内退出或继续时, LABA 和 ICS 的结果相似[25]。撤除 ICS 治疗和继续 ICS 治疗的患者发生中度或重度 AECOPD 的风险相似。然而, 在撤除 ICS 后, 与使用 ICS 相比, 撤除 ICS 后的谷底 FEV1 较基线 FEV1 的降低更明显(38 ml)。撤除 ICS 对 mMRC 评分没有影响, 但对 SGRQ 评分有影响。SGRQ 评分变化的重要性尚不清楚, 因为它低于经常使用的最低临床重要性差异, 并且与 AECOPD 数量的差异无关。

在 COPD 患者停用吸入性皮质类固醇的荟萃[26]分析中得出的结果表明, 停用 ICS 显著损害 FEV1 和 SGRQ。这些发现可能表明, 停用 ICS 可能是一种安全的程序, 不会影响病情恶化的风险, 尽管对肺功能和生活质量的影响仍存在一些担忧。在我们的研究结果中, ICS 退出也证明了 RCT 和现实生活研究可能获得的一致效应估计。

WISDOM 研究[25]中(见表 1), 第 52 周研究结束时, ICS 撤除组与维持组相比, FEV1 下降了 43 ml (P

= 0.001)。

SUNSET 研究[20]中, 作为主要研究终点, 在研究第 29 天, ICS 撤除组和继续治疗组 FEV1 的下降出现差异; 这种下降在 26 周的治疗期内保持稳定, 到第 182 天时, 撤除 ICS 导致两组 FEV1 的平均差异为 -26 ml (95% CI: -53~-1 ml, P = 0.057)。

上述研究的结果并不一致。这可能和不同研究纳入 COPD 患者的基线给药情况、病情严重程度、研究的持续时间存在差异有关。因此, 撤除 ICS 后, 尚未有充分的数据明确对慢阻肺患者 FEV1 的影响, 但并未增加慢阻肺急性加重的频率。

3.2. 撤除 ICS 对肺炎的影响

在 TRIBUTE 研究中, 结果显示, 吸入三联药物(倍氯米松+福莫特罗+格隆铵显著降低)与吸入二联药物(茚达特罗 + 格隆铵)相比, 在有症状的 COPD 和尽管维持治疗后仍有加重史的患者中出现中度至重度加重, 两组肺炎的发生率相似[27]。

在一项纳入逾 10 万例慢阻肺患者的观察性队列研究中发现, 停用 ICS 后肺炎等不良事件的发生率显著降低[26]。

在一项观察性、现实世界的研究[28]中, 通过使用计算机化的魁北克医疗保险数据库确定了 COPD 患者, 采用队列嵌套病例对照分析, 根据年龄、性别、呼吸系统疾病严重程度, 估计与停用 ICS 相关的严重肺炎与继续使用 ICS 相关的比率。研究队列包括 103,386 名新 ICS 使用者, 其中 14,020 人因严重肺炎住院, 并与队列风险集中的对照受试者匹配, 69.7%的对照组停止使用 ICS。停用 ICS 与严重肺炎风险降低 37.0%相关(相对风险[RR] 0.63, 95% CI 0.60~0.66), 肺炎风险降低从第一个月的 20.0%增加到第四个月的 50.0%, 然后趋于稳定。停用氟替卡松(FP)的风险降低尤其显著(RR 0.58, 95%可信区间 0.54~0.61), 而布地奈德(BUD)的风险降低则更少(RR 0.87, 95%可信区间 0.78~0.97)。

3 项纳入研究[20] [24] [25]的荟萃分析表明肺炎事件的绝对数量很低: ICS 撤除组中 1792 例中有 74 例(4.13%), 而 ICS 维持组中 2057 例中有 83 例(4.04%)。

在几项临床试验中观察到与 ICS 相关的肺炎发病率增加[29] [30]。然而, 应该注意的是, 这些试验的方案缺乏肺炎的前瞻性定义(例如, 通过胸部 X 光检查确认), 这可能导致肺炎的过度诊断。其他研究表明, 肺炎风险没有增加, ICS 对肺炎相关死亡率没有影响[31] [32] [33]。系统评价和荟萃分析也提供了相互矛盾的结果[34] [35]。最近对 COPD 患者进行的临床试验中报告的肺炎发病率有所下降, 这可能与患者使用低剂量 ICS 有关治疗方案。因此, 最近的 TRINITY 研究(低剂量 ICS 与长效毒蕈碱拮抗剂和 LABA 固定组合使用)的数据表明, 三联疗法和长效毒蕈碱拮抗剂单一疗法之间肺炎和其他不良事件的发生率相似[36]。一致的是, 观察性研究一致证明 ICS 与肺炎之间存在剂量反应效应。在加拿大魁北克省 1990 年至 2005 年间对 163,514 名 COPD 患者进行的一项基于人群的队列研究中, 有 20,344 名患者被确定至少有一次肺炎发作[37]。在对病例组和对照组的协变量差异进行调整后, 目前使用 ICS 与 1.69 的肺炎发生率 (RR)增加相关, 这是剂量依赖性的, 从低剂量的 RR 为 1.24 到最高剂量的 ICS(相当于丙酸氟替卡松 1000 微克/天或更高)的 RR 为 1.86 不等。此外, 在一项嵌套病例对照研究中, 因肺炎住院的风险随着 ICS 剂量的增加而增加: 而目前使用 ICS (所有剂量)的 RR 为 1.70, 最高剂量的 ICS (相当于丙酸氟替卡松 1000 μg /天或更高)的 RR 高达 2.25 [3]。研究发现, 较高的 ICS 剂量与 COPD 患者典型气道细菌负荷较高[38]以及结核分枝杆菌感染风险增加显著相关[39]。在最近的一次对英国 23,013 例阻塞性肺病患者进行回顾性分析, 与服用低剂量 ICS 的患者相比, 每日 ICS 剂量超过 700 μg (相当于丙酸氟替卡松)的患者患肺炎的可能性显著增加(或 2.38, 95%可信区间: 1.17~4.83; P = 0.001)。此外, 与粒径分布更大的 ICS 患者相比, 无论剂量如何, ICS 超细颗粒(质量中值空气动力学直径为 1.1 μm 的颗粒)患者患肺炎(校正 OR 0.60, 95% CI:

0.37~0.97; $P = 0.011$)和急性加重(校正 RR 0.91, 95% CI: 0.85~0.97; $P = 0.001$)的风险更低[40]。

因此, 撤除 ICS 后, 尚未有充分的数据证明明显降低肺炎风险发生, 但笔者认为撤除 ICS, 对肺炎的发生还是有一定的益处。

3.3. 撤除 ICS 对全因死亡率的影响

3 项研究[20] [24] [25]报道的全因病死率均较低, 并且两组之间没有显著性差异, 说明撤除 ICS 并未增加慢阻肺患者全因病死率。

一项基于大型初级保健人群的队列研究[41]评估了 ICS 停药对从英国临床实践研究数据链(CPRD)中选择的 COPD 患者中度和/或重度加重风险以及全因死亡率的影响。患者被分为两组, 持续 ICS 使用者和 ICS 退出者, 前者在开始固定的 90 天随访间隔前 3 个月内接受了最新的 ICS 处方, 后者停止 ICS 超过 3 个月。所有患者均按嗜酸性粒细胞绝对计数(以 340 个细胞/ μL 为界值)或嗜酸性粒细胞相对计数(以 4.0% 为界值)进一步分层。ICS 停药不会增加血液中嗜酸性粒细胞增多症患者中重度恶化的风险, 也不会增加重度恶化的风险 ≥ 340 个细胞/ μL (调整后的 HR 0.82, 95% 置信区间 0.61~1.10)或相对计数 $\geq 4.0\%$ (调整后的 HR 为 0.80, 95% 可信区间为 0.61~1.04)。在退出 ICS 的受试者中, 无论绝对值升高(调整后的 HR 1.08, 95% 可信区间 0.96~1.22)或血液嗜酸性粒细胞计数升高(调整后的 HR 1.08, 95% 可信区间 0.97~1.21), 均未观察到全因死亡率增加的风险。

GOLD2020 新增 ICS/LAMA/LABA 三联药物降低全因病死率的循证数据[42]。相比双支扩治疗, 使用 ICS/LABA/LAMA 三联疗法可在 12 个月内带来潜在的病死率获益[43] [44]。专家组考虑了撤除 ICS 对病死率潜在的负面影响, 但二者之间并未被认为是相关的, 因为 ICS 对病死率的影响仍有待明确。仅在频繁加重病史的患者中报告过撤除 ICS 对病死率的负面影响, 但这一群体与 ERS 指南中建议撤除 ICS 的人群不同; 在现有的撤除 ICS 的研究中并未观察到病死率增加的趋势。

3.4. 撤除 ICS 对不良呼吸结局的影响

不良呼吸结局定义为发生急性 COPD 加重或至少三年内呼吸症状持续恶化, 连续几天。

在临床实践环境中进行的一项前瞻性开放标签研究[45]调查了停用预防性 ICS 对不良呼吸结局的影响, 共选择 229 名 COPD 患者, 根据治疗方案中使用的 ICS 剂量, 所有患者均进入三个月的类固醇清除期。在基线检查时, 201 名受试者被纳入研究。其结果表明, 因 ICS 停药而发生不良呼吸事件的概率为 0.37 (95% 可信区间 0.31~0.44)。女性患者出现不良呼吸结局的风险高于男性患者, 且风险随着年龄的增长而增加。

在 COPD 患者停用吸入性皮质类固醇的荟萃[26]分析中得出停用 ICS 不会显著增加 COPD 加重的总体风险, 也不会显著增加中重度加重的风险, 尽管与继续治疗的患者相比, 停用 ICS 的患者首次加重的时间显著缩短。然而, 在终止 ICS 的随机对照试验患者中, 检测到至少出现一次病情恶化的风险更高的信号。

ERS [14]指南荟萃分析结果显示撤除 ICS 并未增加慢阻肺急性加重的频率。撤除和维持 ICS 治疗后随访 6 个月或 12 个月, 对中重度急性加重影响(每例患者每年)的比值比(RR)为 1.05 (95% CI: 0.97~1.13, $P = 0.23$, $I^2 = 0\%$), 差异无统计学意义。有三项研究[20] [24] [25]发现撤除 ICS 对首次中重度急性加重的时间亦无影响(HR 值为 1.04, 95% CI: 0.94~1.16, $P = 0.42$, $I^2 = 2\%$)。两项研究[23] [24]提示撤除 ICS 对于发生至少一次中重度急性加重的患者的数量没有显著性影响(OR 值为 0.84, 95% CI: 0.63~1.14, $P = 0.26$, $I^2 = 0\%$)。

Nadeem 及其同事此前曾试图通过荟萃分析[46]确定停用 ICS 对 COPD 患者的影响, 并得出结论, 没有明显证据表明在常规实践中停用 ICS 会导致患者预后严重恶化。

虽然当前呼吸不良结局存在争议, 但笔者认为要根据患者病情及个人情况辩证治疗, COPD 患者病情得到控制进入稳定期, 撤除 ICS 后用双支扩控制治疗, 患者注意日常生活, 大部分患者出现急性加重或者病情恶化的不良呼吸结局可能性较小。从可能会出现不良呼吸结局角度来看笔者比较支持撤除 ICS。

3.5. 血及痰液中的 EOS 计数是否是撤除 ICS 的指标

来自对 KOLDKOCOSS 队列的真实世界数据[18]的分析得出的结果, 痰液或血嗜酸性粒细胞增多是频繁恶化的合理生物标志物[47] [48] [49], 表明指示 ICS 使用的特征是相互关联的。我们的研究表明, 这些特征在相对较小比例的患者中重叠; 因此, 应检查这些特征以确定可能从 ICS 治疗中受益的患者。

ICS 退出通常不会增加总体恶化: 但是, 在事后分析中, 嗜酸性粒细胞增多症患者在 ICS 退出后表现出有害影响[20] [25]。在最近的真实世界观察研究中, 嗜酸性粒细胞也被记录为选择初始治疗的有用指标[50]。在这项研究中, 由于患者数量相对较少, 因此不容易通过嗜酸性粒细胞计数来显示加重的差异。同时, 46.4%的嗜酸性粒细胞增多症患者是 ICS 使用者, 而只有 20.2%的 ICS 使用者有嗜酸性粒细胞增多症。这一结果反映了血嗜酸性粒细胞本身并未被广泛用作实际实践中 ICS 使用的唯一指标。

在对中度至重度 COPD 患者进行的 2 项临床试验的事后分析中, 在筛选前一年急性加重 ≥ 1 次, LABA + ICS 联合可将血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 2 至 $< 4\%$ 的患者的急性发作减少高达 24%, 血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 4\%$ 至 $< 6\%$ 的患者可减少 32%, 以及与单独使用维兰特罗相比, 血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 6\%$ 的患者可减少 42% [51]。这些结果表明, 血液嗜酸性粒细胞计数增加可能是 COPD 患者对基于 ICS 的治疗反应的预测标志物。但是, 有几个不一致的地方需要解决。首先, 其他研究的结果与这些发现不一致, 并且未显示嗜酸性粒细胞计数与治疗反应之间的关联。一项涉及吸烟者和戒烟者队列的法国研究结果显示, 患有 COPD 和不同嗜酸性粒细胞水平的患者在症状、肺功能、恶化率、合并症或治疗方面没有差异[52]。在另一项涉及 COPD 无吸烟者的研究中(在西班牙队列的 COPD 病史评估)和 COPD 患者(体重指数、气流阻塞程度、功能性呼吸困难和运动能力队列), 血嗜酸性粒细胞计数在两个队列中相似, 并且在有和没有嗜酸性粒细胞增多的患者中恶化率没有差异[53]。第二, 尽管血嗜酸性粒细胞被认为是基于 ICS 治疗的生物标志物[54], 但它们并不代表组织嗜酸性粒细胞增多[55]。最后, 嗜酸性粒细胞计数截止值一直是一个有争议的问题[42] [56]。尽管存在这些不一致之处, 但 GOLD 2020 通常建议将血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个细胞/mL 作为决定基于 ICS 的治疗的阈值; 对于在前一年经历 ≥ 2 次中度恶化/年或 ≥ 1 次需要住院的重度恶化的患者, 可以考虑 ≥ 100 个细胞/mL 的阈值[42]。

WISDOM [25]和 SUNSET [20]提供了有关血 EOS 计数的数据。基线血 EOS 对中度或重度急性加重率的影响。对于血 EOS 计数 < 300 个/ μl 的患者, 撤除 ICS 对加重率无影响(RR 值为 1.03, 95% CI: 0.90~1.18, $P = 0.71$, $I^2 = 0\%$), 但在血 EOS ≥ 300 个/ μl 时, 撤除 ICS 的患者急性加重明显增加(RR 值为 1.63, 95% CI: 1.24~2.14, $P = 0.0005$, $I^2 = 0\%$)。类似的情况也出现在比较基线血 EOS $< 2\%$ 和 $\geq 2\%$ (RR 值为 1.00, 95% CI: 0.82~1.21, $P = 1.00$, $I^2 = 0\%$)的患者。而基线血 EOS < 150 个/ μl 或在 150~299 个/ μl 时, 撤除 ICS 对两组中度或重度的急性加重率无显著影响。

3.6. 撤除 ICS 对其他指标的影响

现实世界[57]的研究报告表明撤除 ICS 对 TDI、CAT、CCQ 评分没有恶化。

RES [14]荟萃分析表明生活质量评分(SGRQ)、呼吸困难、全因病死率、急救药物的使用、副作用等方面两组之间并差异无统计学意义, 而急性加重的类型、医疗资源花费、全部住院原因或运动耐量等方面没有数据展示。

Table 1. Baseline trials supporting COPD escalation and de-escalation**表 1.** 支持 COPD 升级和降级治疗的基础试验

纳入研究	纳入人群	导入期	观察组	对照组	结果
撤除 ICS					
INSTEAD [24]	581 例中度 COPD 患者, 上年无 AECOPD	多中心、 双盲、双模拟、平行组、IV 期(26 周)研究	Inda 每天一次或 SFC 每天两次	Inda 对 SFC 的非劣效性, 以 FEV1 谷值衡量	FEV1、呼吸困难或健康状况的治疗之间没有显著差异
WISDOM [25]	2485 名重度或极重度 COPD 患者, 筛查前一年有 < 1 AECOPD 病史	多中心、 随机、双盲、平行组、12 个月研究	在为期 6 周的磨合期中, Tio 每天一次 S 每天两次, FP 每天两次。然后将患者随机分配到继续三联疗法或在 12 周内分三步停止 FP	到第一次中度或重度 AECOPD 的时间	停止 ICS 治疗的患者和继续 ICS 治疗的患者发生中度或重度 AECOPD 的风险相似。ICS 撤除后谷值 FEV1 的降低显著更大
COSMIC [23]	497 名支气管扩张剂前 FEV130~70% 预测的患者, 并且在去年接受过口服皮质类固醇和/或抗生素治疗的 < 2 AECOPD 病史	多中心、 随机、双盲、平行组(3 个月磨合期和 12 个月治疗)研究	磨合期间的 SFC, 然后是 SFC 或 S	使用 SFC 进行 3 个月的磨合治疗期后 1 年停用 FP 的影响	FP 退出后 FEV1 迅速和持续下降。与 FEV1 < 50% 的患者相比, FEV1 ≥ 50% 的患者预计到首次 AECOPD 的时间更短

AECOPD 慢性阻塞性肺疾病急性加重

COPD 慢性阻塞性肺疾病

FEV1 1 秒内用力呼气量

FP 丙酸氟替卡松

ICS 吸入性皮质类固醇

Inda 茚达特罗

S 沙美特罗

SFC 沙美特罗/氟替卡松

Tio 噻托溴铵

4. 结论与展望

综上所述, 撤除 ICS 治疗后各个指标结论需要辩证看待, 从安全性和有效性角度来看, 急性加重后 COPD 稳定期患者可以合理撤除 ICS, 慢性阻塞性肺疾病受环境、季节影响比较大, 撤药前确保患者充分治疗, 撤药后确保患者充分评估, 我们必须有一个精心规划的个体治疗方案, 另外不能忽略撤除 ICS 可能会带来的恶化的风险。这个过程应该在密切的医疗监督下进行, 这样做的意义可能会优化稳定期 COPD 患者药物治疗, 减少相关副作用, 最大程度减少临床不稳定治疗效果。

ICS 治疗可以突然停止, 也可以通过逐步减少剂量逐步停止, 停用 ICS 后, 应继续用双支气管扩张剂治疗, 在双支气管扩张进一步恶化的患者可能受益于使用磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂或大环内酯类药物或和 N-乙酰半胱氨酸替代 ICS 的额外治疗。患者在停药期间不应出现肺功能下降。升高的嗜酸性粒细胞可作为识别接受 ICS 治疗的患者的标志物的作用仍在争论中, 需要进一步的临床研究。欧洲呼吸病

学协会(ERS) [13]指南表明, 当血EOS 不超过 300 个/ μl 且无频繁发作史的患者 ICS 撤除后, 没有观察到对急性加重的频率有显著影响, 并且撤除或不撤除 ICS 的患者, 在 6~12 个月内生活质量和肺功能的差异很小, 且在临床上不太可能相关, 故指南推荐有条件推荐撤除 ICS。相反, 在 EOS 计数升高(≥ 300 个/ μl) 的患者中, 撤除 ICS 导致急性加重发作频率明显增加。因此, 尽管仅基于两项研究, 但 ERS 指南仍强烈建议在有 EOS 炎症的患者中维持 ICS 治疗。该建议得到大量证据的支持, 这些证据表明血 EOS 计数在一定程度上反映了 EOS 性气道炎症的程度并可以预测患者对 ICS 的反应[11] [13] [14]。血 EOS 计数 < 150 个/ μl 、无急性加重病史且无获益于 ICS 客观证据的患者可以作为 ICS 撤除的潜在对象。在缺乏明确指导的情况下, 临床医生应继续根据个体情况仔细评估和治疗患者。

参考文献

- [1] Vogelmeier, C.F., Criner, G.J., Martinez, F.J., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., *et al.* (2017) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Archivos de Bronconeumología*, **53**, 128-149. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.001>
- [2] Kardos, P., Wencker, M., Glaab, T., *et al.* (2007) Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **175**, 144-149. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-244OC>
- [3] Ernst, P., Gonzalez, A.V., Brassard, P. and Suissa, S. (2007) Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 162-166. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1630OC>
- [4] Suissa, S., Kezouh, A. and Ernst, P. (2010) Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression. *The American Journal of Medicine*, **123**, 1001-1006. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.019>
- [5] Crim, C., Calverley, P.M., Anderson, J.A., *et al.* (2009) Pneumonia Risk in COPD Patients Receiving Inhaled Corticosteroids Alone or in Combination: TORCH Study Results. *European Respiratory Journal*, **34**, 641-647. <https://doi.org/10.1183/09031936.00193908>
- [6] 李正欢, 张晓云, 陈杨, 等. 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD 诊断、治疗与预防全球策略》指南解读(一)——稳定期药物管理[J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 923-929.
- [7] Martinez, F.J., Fabbri, L.M., Ferguson, G.T., *et al.* (2017) Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest*, **152**, 1169-1178. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.007>
- [8] Karner, C., Chong, J. and Poole, P. (2014) Tiotropium versus Placebo for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub3>
- [9] Ray, R., Tombs, L., Naya, I., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of the Dual Bronchodilator Combination Umeclidinium/Vilanterol in COPD by Age and Airflow Limitation Severity: A Pooled Post Hoc Analysis of Seven Clinical Trials. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **57**, Article ID: 101802. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101802>
- [10] Calverley, P.M.A., Anzueto, A.R., Carter, K., *et al.* (2018) Tiotropium and Olodaterol in the Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (DYNAGITO): A Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Active-Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 337-344. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30102-4)
- [11] Rabe, K.F., Calverley, P.M.A., Martinez, F.J., *et al.* (2017) Effect of Roflumilast in Patients with Severe COPD and a History of Hospitalisation. *European Respiratory Journal*, **50**, Article ID: 1700158. <https://doi.org/10.1183/13993003.00158-2017>
- [12] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [13] Pascoe, S., Barnes, N., Brusselle, G., *et al.* (2019) Blood Eosinophils and Treatment Response with Triple and Dual Combination Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analysis of the IMPACT Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 745-756. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30190-0)
- [14] Miravittles, M., Tonia, T., Rigau, D., *et al.* (2018) New Era for European Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Joining Efficiency and High Methodological Standards. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1800221. <https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2018>
- [15] Martinez, F.J., Calverley, P.M., Goehring, U.M., *et al.* (2015) Effect of Roflumilast on Exacerbations in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Uncontrolled by Combination Therapy (REACT): A Multicentre Randomized Controlled Trial. *The Lancet*, **385**, 857-866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62410-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62410-7)

- [16] Martinez, F.J., Rabe, K.F., Sethi, S., *et al.* (2016) Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE²SPOND). A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **194**, 559-567. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1349OC>
- [17] Han, M.K., Tayob, N., Murray, S., *et al.* (2014) Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 1503-1508. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0207OC>
- [18] Albert, R.K., Connett, J., Bailey, W.C., *et al.* (2011) Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 689-698.
- [19] Lee, S.H., Lee, J.H., Yoon, H.I., *et al.* (2019) Change in Inhaled Corticosteroid Treatment and COPD Exacerbations: An Analysis of Real-World Data from the KOLD/KOCOSS Cohorts. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 62.
- [20] Chapman, K.R., Hurst, J.R., Frent, S.M., *et al.* (2018) Long-Term Triple Therapy De-Escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 329-339. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>
- [21] Rossi, A., Guerriero, M., Corrado, A. and Group, O.A.S. (2014) Withdrawal of Inhaled Corticosteroids Can Be Safe in COPD Patients at Low Risk of Exacerbation: A Real-Life Study on the Appropriateness of Treatment in Moderate COPD Patients (OPTIMO). *Respiratory Research*, **15**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-77>
- [22] Vogelmeier, C., Worth, H., Buhl, R., *et al.* (2017) "Real-Life" Inhaled Corticosteroid Withdrawal in COPD: A Subgroup Analysis of DACCORD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 487-494. <https://doi.org/10.2147/COPD.S125616>
- [23] Wouters, E.F., Postma, D.S., Fokkens, B., *et al.* (2005) Withdrawal of Fluticasone Propionate from Combined Salmeterol/Fluticasone Treatment in Patients with COPD Causes Immediate and Sustained Disease Deterioration: A Randomised Controlled Trial. *Thorax*, **60**, 480-487. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.034280>
- [24] Rossi, A., van der Molen, T., del Olmo, R., *et al.* (2014) INSTEAD: A Randomised Switch Trial of Indacaterol versus Salmeterol/Fluticasone in Moderate COPD. *European Respiratory Journal*, **44**, 1548-1556.
- [25] Magnussen, H., Disse, B., Rodriguez-Roisin, R., *et al.* (2014) Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1285-1294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154>
- [26] Calzetta, L., Matera, M.G., Braido, F., *et al.* (2017) Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in COPD: A Meta-Analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.002>
- [27] Papi, A., Vestbo, J., Fabbri, L., *et al.* (2018) Extrafine Inhaled Triple Therapy versus Dual Bronchodilator Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRIBUTE): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **391**, 1076-1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
- [28] Suissa, S., Coulombe, J. and Ernst, P. (2015) Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*, **148**, 1177-1183. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0627>
- [29] Wedzicha, J.A., Calverley, P.M., Seemungal, T.A., *et al.* (2008) The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **177**, 19-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC>
- [30] Anzueto, A., Ferguson, G.T., Feldman, G., *et al.* (2009) Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50) on COPD Exacerbations and Impact on Patient Outcomes. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **6**, 320-329. <https://doi.org/10.1080/15412550903140881>
- [31] Rennard, S.I., Tashkin, D.P., Mcelhattan, J., *et al.* (2009) Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol in One Hydrofluoroalkane Pressurized Metereddose Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 1-Year Randomized Controlled Clinical Trial. *Drugs*, **69**, 549-565. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969050-00004>
- [32] Tashkin, D.P., Rennard, S.I., Martin, P., *et al.* (2008) Efficacy and Safety of Budesonide and Formoterol in One Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a 6-Month Randomized Clinical Trial. *Drugs*, **68**, 1975-2000. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868140-00004>
- [33] Welte, T., Miravittles, M., Hernandez, P., *et al.* (2009) Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 741-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>
- [34] Kew, K.M. and Seniukovich, A. (2014) Inhaled Steroids and Risk of Pneumonia for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD010115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2>
- [35] Sin, D.D., Tashkin, D., Zhang, X., *et al.* (2009) Budesonide and the Risk of Pneumonia: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *The Lancet*, **374**, 712-719. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61250-2)

- [36] Vestbo, J., Papi, A., Corradi, M., *et al.* (2017) 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. *The Lancet*, **389**, 1919-1929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)
- [37] Suissa, S., Patenaude, V., Lapi, F. and Ernst, P. (2013) Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Serious Pneumonia. *Thorax*, **68**, 1029-1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>
- [38] Garcha, D.S., Thurston, S.J., Patel, A.R., *et al.* (2012) Changes in Prevalence and Load of Airway Bacteria Using Quantitative PCR in Stable and Exacerbated COPD. *Thorax*, **67**, 1075-1080. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201924>
- [39] Brassard, P., Suissa, S., Kezouh, A. and Ernst, P. (2011) Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 675-678. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1099OC>
- [40] Sonnappa, S., Martin, R., Israel, E., *et al.* (2017) Risk of Pneumonia in Obstructive Lung Disease: A Real-Life Study Comparing Extra-Fine and Fine-Particle Inhaled Corticosteroids. *PLOS ONE*, **12**, e0178112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178112>
- [41] Oshagbemi, O.A., Franssen, F.M.E., van Kraaij, S., *et al.* (2019) Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 152-159. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1608172>
- [42] Halpin, D., Criner, G.J., Papi, A., *et al.* (2021) Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 24-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO>
- [43] Oshagbemi, O.A., Odiba, J.O., Daniel, A., *et al.* (2019) Absolute Blood Eosinophil Counts to Guide Inhaled Corticosteroids Therapy among Patients with COPD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Drug Targets*, **20**, 1670-1679. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190808141625>
- [44] Scichilone, N., Basile, M., Battaglia, S., *et al.* (2014) What Proportion of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients Is Eligible for Inclusion in Randomized Clinical Trials? *Respiration*, **87**, 11-17. <https://doi.org/10.1159/000355082>
- [45] Schermer, T.R., Hendriks, A.J., Chavannes, N.H., *et al.* (2004) Probability and Determinants of Relapse after Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in Patients with COPD Treated in General Practice. *Primary Care Respiratory Journal*, **13**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2003.11.005>
- [46] Nadeem, N.J., Taylor, S.J. and Eldridge, S.M. (2011) Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Individuals with COPD—A Systematic Review and Comment on Trial Methodology. *Respiratory Research*, **12**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-107>
- [47] Pavord, I.D., Lettis, S., Locantore, N., Pascoe, S., Jones, P.W., Wedzicha, J.A., *et al.* (2016) Blood Eosinophils and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2 Agonist Efficacy in COPD. *Thorax*, **71**, 118-125. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>
- [48] Hastie, A.T., Martinez, F.J., Curtis, J.L., Doerschuk, C.M., Hansel, N.N., Christenson, S., *et al.* (2017) Association of Sputum and Blood Eosinophil Concentrations with Clinical Measures of COPD Severity: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 956-967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0)
- [49] Couillard, S., Larivee, P., Courteau, J. and Vanasse, A. (2017) Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated with Increased Readmissions. *Chest*, **151**, 366-373. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.003>
- [50] Suissa, S., Dell'Aniello, S. and Ernst, P. (2018) Comparative Effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as Initial Treatment in COPD Targeted by Blood Eosinophils: A Population-Based Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 855-862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30368-0)
- [51] Siva, R., Green, R.H., Brightling, C.E., *et al.* (2007) Eosinophilic Airway Inflammation and Exacerbations of COPD: A Randomised Controlled Trial. *European Respiratory Journal*, **29**, 906-913. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146306>
- [52] Zysman, M., Deslee, G., Caillaud, D., *et al.* (2017) Relationship between Blood Eosinophils, Clinical Characteristics, and Mortality in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 1819-1824. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129787>
- [53] Casanova, C., Celli, B.R., de-Torres, J.P., *et al.* (2017) Prevalence of Persistent Blood Eosinophilia: Relation to Outcomes in Patients with COPD. *European Respiratory Journal*, **50**, Article ID: 1701162. <https://doi.org/10.1183/13993003.01162-2017>
- [54] Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., *et al.* (2012) Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Res-*

- piratory and Critical Care Medicine*, **186**, 48-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
- [55] Turato, G., Semenzato, U., Bazzan, E., *et al.* (2018) Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils Nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1216-1219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1684LE>
- [56] Harlander, M., Barrecheguren, M., Turel, M. and Miravittles, M. (2017) Should Patients Switched from D to B in the GOLD 2017 Classification Be Discontinued from Inhaled Corticosteroids? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 465-468. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1342233>
- [57] Rogliani, P., Ritondo, B.L., Gabriele, M., Cazzola, M. and Calzetta, L. (2020) Optimizing De-Escalation of Inhaled Corticosteroids in COPD: A Systematic Review of Real-World Findings. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **13**, 977-990. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1817739>