

Toplum Kökenli Pnömoni Sebebi Olarak İnhaled Kortikosteroidler

Inhaled Corticosteroids as a Cause of Community-Acquired Pneumonia

Dr. Serhat Erol

Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

İnhale kortikosteroid kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) olgularında pnömoni iki kat daha fazla görülmektedir. Bu pnömonilerde, inhale kortikosteroidler (İKS) kullanmayan olgulara göre morbidite ve mortalitenin arttığını gösteren bir bulgu yoktur. Flutikazon içeren İKS'lerde dozdan bağımsız olarak pnömoni daha sık görülmektedir. Budesonide ile pnömoni ilişkisi daha zayıftır. Şu anda oral antiinflatuarların ve astım olgularında kullanılan İKS'nin pnömoni riskini arttırdığını gösteren bir veri bulunmamaktadır. KOAH olgularında İKS kullanımının fayda zarar oranının hesaplanması için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, inhale kortikosteroidler, pnömoni.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients using inhaled corticosteroids are almost twice as likely to have pneumonia. These pneumonias do not appear to be more severe or confer a higher mortality than similar episodes in non-corticosteroid users. Drugs containing the fluticasone moiety show the strongest association with pneumonia irrespective of the dose used, while data for an association of pneumonia with budesonide is weaker. To date, no association has been established between pneumonia and inhaled corticosteroid use in asthmatics nor is the oral anti-inflammatory drug roflumilast associated with an excess of pneumonia. More data are needed to allow a proper estimate of the risk/benefit balance of inhaled corticosteroids in COPD.

Key Words: COPD, inhaled corticosteroids, pneumonia.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Serhat Erol

Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
e-posta: drserol@yahoo.com

Pnömoni ya da genel anlamda alt solunum yolu enfeksiyonları önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmekte ve 2030 yılında tüm dünyada 4. en sık ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Son 40 yılda, risk faktörlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Ancak bunlara yeni risk faktörü inhale kortikosteroidler (İKS) eklendi. Son 15 yılda yapılan çalışmalarda İKS kullanımının alevlenmeleri azalttığı, akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir⁽¹⁾. PubMed taraması yapıldığında, 2007 yılına kadar İKS kullanımının kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOA) olgularda pnömoni riskinin arttırdığı arttırmadığını inceleyen bir çalışma görülmüştür. Ancak bu durum TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışması ile değişmiştir. Bu çalışmada, İKS flutikazon propiyonat kullanan KOA olgularında pnömoni riskinin arttığı gösterilmiştir⁽²⁾. Özetle bu çalışmada, 6113 olgu; 4 tedavi koluna randomize edilmiştir: İnhale flutikazon propiyonat 500 mcg, inhale salmeterol 50 mcg, bu iki ilacın kombinasyonu ve plasebo. Üç yıllık takip sonrasında yan etkiler incelendiğinde, pnömoni riskinin arttığı görülmüştür. Sonrasında yapılan çeşitli alt analizlerde de flutikazon propiyonat kullanan olgularda pnömoni riskinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada, pnömoni tanısı konulan olguların %60'ında röntgen çekildiğine dair kayıtlar görülmüş ancak bu röntgen tetkiklerinin bir kısmına ulaşılamamıştır.

Sonrasında yapılan INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 1300 KOA olgusu inhale flutikazon propiyonat salmeterol kombinasyonu veya inhale tiotropium tedavilerine randomize edildi⁽³⁾. Alevlenme oranları karşılaştırıldığında, iki grupta da alevlenme oranları benzerdi ancak flutikazon propiyonat kolunda pnömoni riski yüksekti. Bu çalışmada da her olguda radyolojik olarak pnömoni doğrulanmamıştır.

Bu iki çalışmadan sonra yapılan çeşitli araştırmalarda, hem İKS kullanımı ile pnömoni arasındaki ilişki hem de KOA'lı olgularda gelişen pnömoninin hastanede kalış, morbidite ve mortalite üzerine etkisi sorgulandı ve farklı sonuçlar elde edildi. Tüm bu çalışmalarda akılda tutulması gereken nokta, İKS kullanan olguların altta yatan hastalıklarının ağırlığının pnömoni için risk oluşturduğu ve çalışmalarda bu riskin tamamen sıfırlanmasının mümkün olmadığıdır⁽⁴⁻⁸⁾.

Doza Bağlı Risk

Daha düşük dozlarda İKS kullanımı pnömoni riskini azaltır mı? Yapılan çalışmalarda doz azaltılsa dahi pnömoni riskinde belirgin değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Son dönemde yapılan günde tek doz flutikazon furoat ve uzun etkili beta agonist vilanterol çalışmasında da İKS dozundan bağımsız olarak pnömoni riskinin arttığı görülmüştür⁽⁹⁻¹¹⁾.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve veritabanlarının çoğunda flutikazon propiyonat kullanılmıştır. Bu nedenle pnömoni riskindeki artışın flutikazon propiyonata mı yoksa sınıf etkisine mi bağlı olduğu konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Ancak mometazon ve budesonide ile yapılan çalışmalarda da pnömoni riskinde bir artışa neden olduğu görülmüştür. Son dönemde yapılan geniş İskandinav veritabanına dayanan bir çalışmada, budesonide kullanan grupta flutikazon kullanan gruba göre daha az pnömoni görüldüğü saptanmıştır⁽¹²⁻¹⁵⁾ (Şekil 1).

Pnömoni Artışının Mekanizması

İnhale kortikosteroidler kullanan olgularda pnömoninin artış sebebi bilinmemektedir. Ancak son çalışmalarda, İKS kullanan olgularda, alt solunum yollarında, mikrobiyolojik yükün daha fazla olduğu görülmüştür. Buna göre İKS kullanan olgularda alt solunum yollarında daha fazla kolonizasyon bulunmakta ve/veya bu olguların viral hastalık sonrasında bakteriyel enfeksiyon gelişme riski daha fazladır. Bir fare modeli çalışmasında flutikazon propiyonatin, *Klebsiella pneumoniae*'nin temizlenmesini bozduğu ve alveoler makrofajlar tarafından reaktif indüklenebilir nitrik oksid sentaz üretimini azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

KOA Dışındaki Hastalıklar

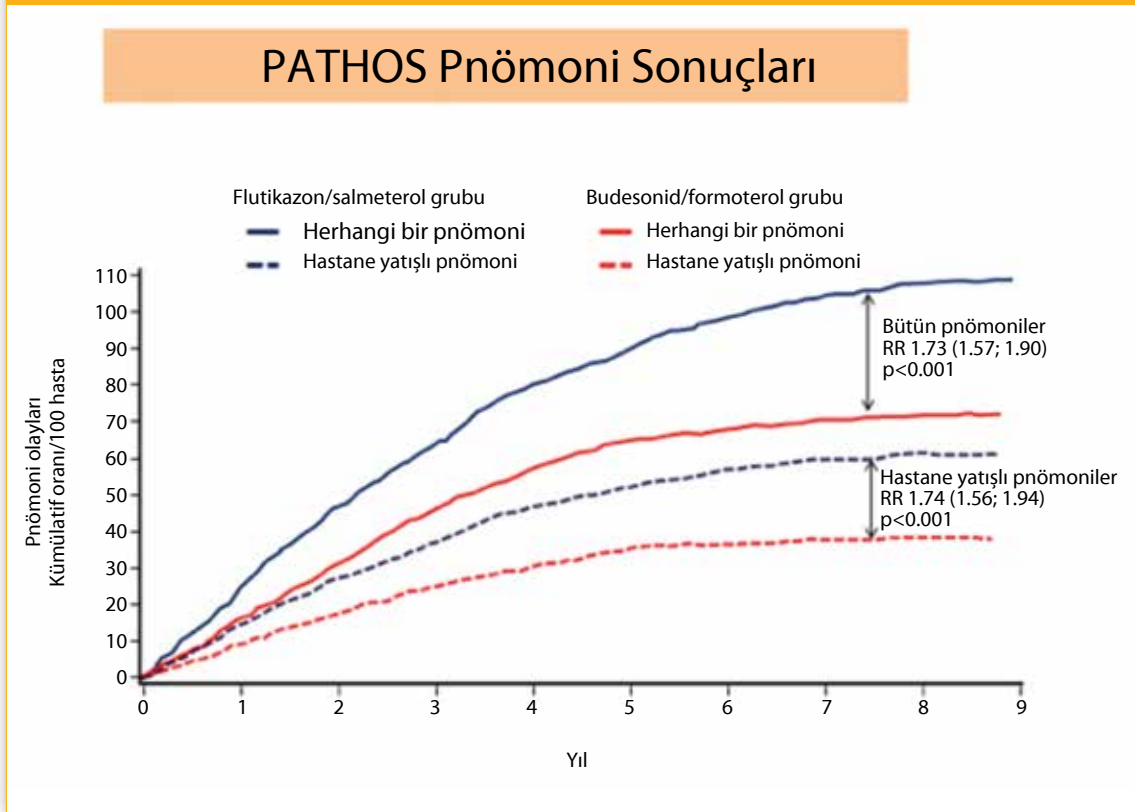
İnhale kortikosteroidler ve pnömoni ilişkisi çoğunlukla KOA çalışmalarına dayanmaktadır. Ancak astım gibi hastalıklarda da İKS kullanılmaktadır. Astım olguları, daha genç ve sigara içmeyen kişiler olmaları nedeniyle pnömoni daha az görülmektedir. Dolayısıyla budesonide kullanılan çalışmaların retrospektif analizinde pnömoni riskinin artmadığının gösterilmesi şaşırtıcı değildir. Ancak yüksek doz İKS kullanan olgularda pnömoni riskinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Burada da yine altta yatan hastalığın ağırlığının pnömoni için risk oluşturduğu akılda tutulmalıdır^(19,20).

Önleme

Her tedavi seçeneği faydaları yanında risklerini de getirmektedir. Güncel rehberler, İKS kullanımının pnömoni riskini arttırdığını belirtmekle beraber bunların kullanımını önermektedir. Alevlenmelerin kontrol altına alınması için daha agresif tedavilerin uygulanması, influenza ve pnömokok aşılardan başlayarak immünoprofilaksilerin daha geniş kullanılması alınması gereken önlemler olarak önerilebilir.

Daha radikal bir öneri ise, daha az pnömoni riski taşıyan İKS kullanımı veya roflumilast gibi İKS dışı anti-inflamatuar kullanımınıdır. Roflumilast ile pnömoni gelişimi arasında bir ilişki gösterilmemekle beraber bu ilacın yan etkileri İKS'ye göre daha fazladır. Ayrıca bu ilaç, ileri evre KOA olan ve sık alevlenme yaşayan olgularda önerilmektedir⁽²¹⁾.

Şekil 1. Budesonid/formoterol grubunda pnömoni gelişme riski Flutikazon/salmeterol grubuna göre anlamlı olarak daha az görülmüştür.



SONUÇ

Flutikazon içeren İKS'lerin KOAH olgularında klinik olarak tanı konulmuş pnömoni riskini arttırdığına dair çok az şüphe vardır. Astımda da bu riskin olup olmadığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Güncel verilere göre bu olgularda pnömoni nedeniyle morbidite ile mortalitede artış veya hastanede kalış süresinde uzama saptanmamıştır. Profilaktik antibiyotik kullanımının pnömoni riskini azaltıp azaltmadığı da bilinmemektedir. Ancak makrolid kullanımının KOAH alevlenmelerini azalttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır⁽²²⁾.

KAYNAKLAR

1. Calverley PMA. *European Respiratory Monograph. Inhaled corticosteroids as a cause of CAP. Eur Respir Monogr* 2014; 63: 234-42.
2. Calverley PM1, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
3. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. *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.
4. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, 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. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram AR, Hill AT, et al. *Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. Eur Respir J* 2011; 38: 36-41.
6. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. *Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax* 2013; 68: 1029-36.
7. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. *Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 312-6.
8. Malo de Molina R1, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. *Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. Eur Respir J* 2010; 36: 751-7.
9. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. *Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD* 2009; 6: 320-9.
10. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, et al. *Fluticasone furoate/vilanterol*

- (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 2013; 107: 550-9.
11. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanaia 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.
 12. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
 13. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting b2 agonist: observational matchedcohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346: f3306.
 14. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1592-6.
 15. Bourbeau J, Christodoulouopoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: A randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938-43.
 16. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-43.
 17. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, Mackay AJ, Goldring JJ, Donaldson GC, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67: 1075-80.
 18. Molyneaux PL1, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome following rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1224-31.
 19. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thorén A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 589-95.
 20. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case control study. *Chest* 2013; 144: 1788-94.
 21. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbröcker D, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94.
 22. Albert RK1, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689-98.