Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline

James D. Chalmers1,14,15, Irena F. Laska 1,15, Frits M.E. Franssen 2,3, Wim Janssens 4 , Ian Pavord5 , David Rigau6 , Melissa J. McDonnell 7 , Nicolas Roche8 , Don D. Sin9 , Daiana Stolz10, Samy Suissa11, Jadwiga Wedzicha12 and Marc Miravitlles 13,14,15

Eur Respir J 2020; 55: 2000351 [https://doi.org/10.1183/ 13993003.00351-2020]

**ABSTRACT**

Inhaled corticosteroids (ICS) combined with bronchodilators can reduce the frequency of exacerbations in some patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There is evidence, however, that ICS are frequently used in patients where their benefit has not been established. Therefore, there is a need for a personalised approach to the use of ICS in COPD and to consider withdrawal of ICS in patients without a clear indication.

This document reports European Respiratory Society recommendations regarding ICS withdrawal in patients with COPD. Comprehensive evidence synthesis was performed to summarise all available evidence relevant to the question: should ICS be withdrawn in patients with COPD? The evidence was appraised using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach and the results were summarised in evidence profiles. The evidence synthesis was discussed and recommendations formulated by a committee with expertise in COPD and guideline methodology.

After considering the balance of desirable and undesirable consequences, quality of evidence, and feasibility and acceptability of interventions, the guideline panel made:

1) **conditional recommendation** for the withdrawal of ICS in patients with COPD without a history of frequent exacerbations

2) **strong recommendation** not to withdraw ICS in patients with blood eosinophil counts ⩾300

3) **strong recommendation** to treat with one or two long-acting bronchodilators if ICS are withdrawn.

A conditional recommendation indicates that there was uncertainty about the balance of desirable and undesirable consequences of the intervention, and that well-informed patients may make different choices regarding whether to have or not have the specific intervention.

**Should ICS be withdrawn in patients with COPD?**

Patients treated with ICS should be evaluated by recording the frequency of exacerbations and hospitalisations along with measurement of the blood eosinophil count to aid decision making with the following recommendations summarised in the below figure:



Summary of the guideline recommendations. ICS: inhaled corticosteroid. We recommend taking account of prior exacerbation history and blood eosinophil counts. Patients with a high rate of exacerbations and eosinophil counts >300 cells·µL−1 should not be considered for ICS withdrawal. Patients not meeting these criteria may be candidates for ICS withdrawal.

***Recommendations***

* 1. For patients with COPD without a history of frequent exacerbations consider ICS withdrawal (conditional recommendation, moderate quality of evidence).
	2. We recommend not to withdraw ICS in patients who have a blood eosinophil count

⩾300 eosinophils·µL−1, with or without a history of frequent exacerbations (strong recommendation, moderate quality of evidence).

* 1. If ICS are withdrawn, patients should be treated with one or two LABDs (strong recommendation, moderate quality of evidence).

For patients with COPD and a history of frequent exacerbations but <300 eosinophils·µL−1, no recommendation can be formulated due to a lack of evidence. Note that patients without a history of frequent exacerbations are those with no more than one moderate exacerbation in the previous year.

Our literature search found that three studies stopped ICS abruptly while one study withdrew gradually. The absence of meaningful differences in outcomes between these studies suggests that ICS can be abruptly withdrawn in the majority of cases.

***Good practice point***

Monitoring of exacerbation frequency, symptoms and lung function is recommended following ICS withdrawal. Some patients may deteriorate following any change in treatment, including ICS withdrawal. Therefore, ongoing monitoring is appropriate.

**Retirada de corticosteroides inalados na DPOC: uma diretriz da *European Respiratory Society***

James D. Chalmers1,14,15, Irena F. Laska 1,15, Frits M.E. Franssen 2,3, Wim Janssens 4 , Ian Pavord5 , David Rigau6 , Melissa J. McDonnell 7 , Nicolas Roche8 , Don D. Sin9 , Daiana Stolz10, Samy Suissa11, Jadwiga Wedzicha12 and Marc Miravitlles 13,14,15

Eur Respir J 2020; 55: 2000351 [https://doi.org/10.1183/ 13993003.00351-2020]

**RESUMO**

Corticosteroides inalados (CI) combinados com broncodilatadores podem reduzir a frequência de exacerbações em alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Há evidências, no entanto, de que os CI são frequentemente usados ​​em pacientes nos quais seu benefício não foi estabelecido. Portanto, existe a necessidade de uma abordagem personalizada para o uso de CI na DPOC e sobre como considerar a retirada do CI em pacientes sem uma indicação clara.

Este documento relata as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) em relação à retirada do CI em pacientes com DPOC. A síntese abrangente da evidência foi realizada para resumir todas as evidências disponíveis relevantes para a questão: o CI deve ser suspenso em pacientes com DPOC? A evidência foi avaliada usando a abordagem *GRADE* (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação) e os resultados foram resumidos em perfis de evidência. A síntese das evidências foi discutida e as recomendações formuladas por um comitê com experiência em DPOC e metodologia de diretrizes.

Depois de considerar o equilíbrio entre as consequências desejáveis ​​e indesejáveis, a qualidade da evidência e a viabilidade e aceitabilidade das intervenções, o painel de diretrizes considerou:

1) **recomendação condicional** para a retirada do CI em pacientes com DPOC sem história de exacerbações frequentes;

 2) **recomendação forte** para não retirar o CI em pacientes com eosinófilos no sangue ⩾300 eosinófilos

3) **recomendação forte** para tratar com um ou dois broncodilatadores de longa ação se o CI for suspenso.

Uma recomendação condicional indica que houve incerteza sobre o equilíbrio das consequências desejáveis ​​e indesejáveis ​​da intervenção e que pacientes bem informados podem fazer escolhas diferentes quanto a ter ou não a intervenção específica.

**O CI deve ser suspenso em pacientes com DPOC?**

Os pacientes tratados com CI devem ser avaliados registrando a frequência de exacerbações e hospitalizações junto com a medida dos eosinófilos no sangue, para auxiliar na tomada de decisão com as seguintes recomendações resumidas na figura abaixo:



Eosinófilos no sangue < 300

Eosinófilos no sangue ≥ 300

INFLAMAÇÃO

Evidências limitadas disponíveis

Discutir riscos e benefícios com o paciente

Recomendação condicional a retirada do CI

Recomendação forte para manutenção do CI

Resumo das recomendações das diretrizes( CI = corticosteroide inalado): Recomendamos levar em consideração o histórico de exacerbações anteriores e a contagem de eosinófilos no sangue. Pacientes com alta taxa de exacerbações e contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 não devem ser considerados para a retirada do CI. Os pacientes que não atendem a esses critérios podem ser candidatos à retirada do CI.

**Recomendações**

1) Para pacientes com DPOC sem história de exacerbações frequentes, considerar a retirada do CI (**recomendação condicional, qualidade moderada de evidência**).

2) Recomendamos não retirar o CI em pacientes com contagem de eosinófilos com ⩾300 eosinófilos no sangue, com ou sem história de exacerbações frequentes (**forte recomendação, qualidade moderada de evidência).**

3) Se o CI for retirado, os pacientes devem ser tratados com um ou dois broncodilatadores (**forte recomendação, qualidade moderada de evidência**).

Para pacientes com DPOC e história de exacerbações frequentes, mas com < 300 eosinófilos no sangue, nenhuma recomendação pode ser formulada devido à falta de evidências. Observando que os pacientes sem história de exacerbações frequentes são aqueles com, no máximo, uma exacerbação moderada no ano anterior.

Nossa pesquisa bibliográfica encontrou três estudos nos quais o CI foi interrompido abruptamente, enquanto em um estudo houve retirada gradual. A ausência de diferenças significativas nos resultados entre esses estudos sugere que o CI possa ser retirado abruptamente na maioria dos casos.

**Recomendação de boa prática**

Após a retirada do CI recomenda-se o monitoramento da frequência de exacerbações, sintomas e função pulmonar. Alguns pacientes podem piorar após qualquer mudança no tratamento, incluindo a retirada do CI, portanto o monitoramento contínuo é sempre recomendado*.*