



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

www.solunum.org.tr

RAPOR



RAPOR



KOAH ALEVLENMELERİ TANI, DEĞERLENDİRME VE TEDAVİ ÖNERİLERİ

TÜSAD KOAH ÇALIŞMA GRUBU

2018 TÜSAD | KOAH ALEVLENMELERİ TANI, DEĞERLENDİRME ve TEDAVİ ÖNERİLERİ yayınını Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin izniyle Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiğbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Baskı Tarihi: Ekim 2018

SUNUŞ

2001 yılından itibaren belirli aralıklarla yayınlanan GOLD raporları, KOAH tedavisinde önceleri bir rehber (guideline) niteliğinde iken 2011 yılında bu özelliği değişmiş ve KOAH tanı ve tedavi stratejilerini içeren bir doküman haline gelmiştir. Bu nedenle artık GOLD raporları KOAH'lı hastaları izleyen ve tedavi planlayan hekimlerin ortak düşüncelerini ve uygulamalarını yansıtmada özelliğinde değildir.

GOLD 2017 ve 2018 raporlarında GOLD 2011'den farklı olarak A-D kategorileri sadece hastanın semptom durumuna ve alevlenme öyküsüne göre yeniden tanımlanmıştır. Ayrıca KOAH'ın tanımında "kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili" ifadesi tanımdan çıkarılmış ancak raporun içeriğinde "inflamasyon" un KOAH patogeneziindeki önemi geniş şekilde yer almıştır. Bu hastalıkta inflamasyonun, hastalığın başlangıcından itibaren çok büyük önemi olması nedeniyle, tanımda yer verilmemesi "şaşırtıcı" bir durum olmuştur.

GOLD 2017 ve 2018 raporlarında birçok yerde "bireyselleştirilmiş tedavi" konusuna önem verildiği görülürken, tedavi önerileri klinik fenotipler fazla dikkate alınmadan hastaların sadece semptomları ve alevlenme sıklığına göre yapılmıştır. Halbuki " inflamatuvar fenotipler" olarak tanımlanan ; sık alevlenmeli fenotip, kronik bronşit fenotipi, çoklu komorbiditesi olanlar ve eozinofili KOAH 'lı hastalarda, inhaler steroidler (IKS) tedavide öncelikle yer verilmesi gereken seçenektir. Astım-KOAH birlikteliği (AKO) 'yu da eklersek, bu grupları topladığımızda KOAH'lı hastaların yaklaşık olarak % 40-50 civarında bir oranda inhaler steroid tedavisi adayı oldukları görülmektedir. Ancak tek başına inhaler steroidler (IKS) KOAH alevlenmelerinde orta dereceli bir azalma sağlarken, LABA ile kombine edildiklerinde bu etkileri artmaktadır. Birçok uluslararası ve ulusal rehberde (İspanyol, Fin, Çek) bir önceki yıl alevlenmesi olan hastalarda IKS/LABA kombinasyonu önerilmektedir.

Solunumsal ve sistemik olumsuz etkileri nedeniyle, alevlenmelerin etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve önlenmesi KOAH'lı hastalarda tedavinin en önemli amaçlarından biri olarak gösterilmektedir.

Sonuç olarak, bu raporun hazırlığı aşamasında aynen geçen yıl yayınladığımız "Stabil KOAH'da Tanı, Değerlendirme, Farmakolojik Tedavi Önerileri" raporunda olduğu gibi, hazırlayanlar tarafından "KOAH Alevlenmelerinin önlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı" boyutuyla, diğer ülke rehberleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve ülkemize özgü olabileceği düşünölen öneriler geliştirilmiştir. Klinik uygulamalarında kolaylık getirebileceği umuduyla meslektaşlarımızla paylaşılmaktadır.

Saygılarımla

Prof. Dr. Can ÖZTÜRK
TÜSAD KOAH Çalışma Grubu
Başkanı

Hazırlayanlar

Dr. Can Öztürk

Dr. Esra Ertan Yazar

Dr. Mukadder Çalikoğlu

Dr. Burcu Arpınar Yiğitbaş

Dr. Evrim Eylem Akpınar

Dr. Seda Tural Önür

Dr. Ebru Şengül Parlak

ÖZET

KOAH alevlenmeleri , hastaların bazen ilk tanı aşamasında bazen ise hastalığı yönünden izlenirken hekim ve sağlık hizmeti ile yüzyüze gelme noktasıdır. Bu nedenle hastaların tedavi uyumlarının kontrol edilmesi ve optimal tedaviye ulaşabilmeleri için bir fırsat olabilmektedir. Bu hastaların ayaktan veya hastaneye yatırılarak değerlendirme ve yönetimlerinde , doğru ve kanıta dayalı veriler çerçevesinde izlenmeleri çok önemlidir. Özellikle ülkemiz koşullarında optimal tedavi seçeneklerinin uygulanması yanında , sigara bırakma ve hasta eğitimi için de bu süreç iyi değerlendirilmelidir.

- KOAH alevlenmesi, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi semptomlarda belirgin artış ile kendini göstermektedir
- Alevlenme tanısı aşamasında, dikkatli bir anamnez/ fizik muayene ve tanıya yardımcı testler ile benzer klinik özellikler gösterebilecek diğer akciğer hastalıkları ve kardiyak problemler ekarte edilmelidir
- KOAH alevlenmeleri, hafif, orta ve ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır
- Alevlenme tanısı alan bir hastanın hastaneye yatış indikasyonlarının doğru değerlendirilmesi alevlenme yönetiminin ve tedavi maliyetleri sorununun en can alıcı konularından birisidir
- İnhaler bronkodilatörler, inhaler ve sistemik steroidler, antibiyotikler, oral antiinflamatuvar bazı ilaçlar, mukolitikler bir tedavi kombinasyonu oluşturularak farmakolojik tedaviyi şekillendirmelidir
- Ventilatuvar destek sağlayan “noninvaziv mekanik ventilasyon” intubasyon oranlarını ve hastanede kalış sürelerini azaltmakta, solunum yetmezlikli hastalarda mortaliteyi olumlu etkilemektedir
- Cerrahi ve bronkoskopik volüm azaltıcı yöntemlerin, alevlenmeler üzerine etkisini inceleyen yeterli sayıda araştırma olmadığı için alevlenmeleri önleme noktasında bugün için bir önerimiz bulunmamaktadır
- Sigara bırakma destekleri, kişisel hasta eğitimleri, aşılar, pulmoner rehabilitasyon alevlenmelerin önlenmesinde bugün için etkinliği kanıta dayalı olarak ortaya konulmuş yaklaşımlardır

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada giderek artan morbidite ve mortalite nedenidir. Akut alevlenmeler, KOAH'da sağlık durumunu, hastaneye yatış oranlarını, hastalığın progresyonunu ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatan bir KOAH hastasında beş yıllık mortalite oranı %50'ye ulaşmaktadır (1). Ayrıca hastane yatışları KOAH ile ilişkili sağlık bakımı harcamalarının %70'inden fazlasını oluşturmaktadır. Ancak akut alevlenmelerin yaklaşık yarısı hastalar tarafından rapor edilmediği için KOAH'da akut alevlenmenin gerçek insidansını vermek güçleşmektedir (2). Bu nedenle hastalara alevlenme semptomlarının önemi ve ne zaman hastaneye başvuracağı konusunda yeterli eğitimin verilmesi büyük önem taşımaktadır.

Alevlenme sırasında, havayolu inflamasyonu ve oksidatif stres artarken antioksidan kapasite azalmaktadır. Havayollarındaki nötrofil artışının, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁)'de azalma ile korele olduğu ve bu durumun bakteriyel enfeksiyondan bağımsız olduğu gösterilmiştir (3-5). Yine alevlenmede ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ve ekspiryum sonu akciğer hacmi artarken, inspiratuar kapasite azalmaktadır. Sonuç olarak inspiratuar kas disfonksiyonu, gaz değişiminde bozulma, nöromekanik disosiasyon ve mukus hipersekresyonu alevlenme sırasında nefes darlığı, öksürük ve balgam gibi semptomlarda artışa neden olmaktadır (6). Alevlenmelerde havayolu inflamasyonunun yanı sıra sistemik inflamasyon da artmaktadır. Bu durum aterosklerotik plak destabilizasyonuna yol açarak akut koroner sendrom ve inme riskini arttırmaktadır. Mekanik değişiklikler sağ ventrikül ön yükünü azaltırken, sol ventrikül art yükünü artırmaktadır (7-8).

Solunumsal ve sistemik olumsuz etkileri nedeniyle, alevlenmelerin etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve önlenmesi KOAH'lı hastalarda tedavinin en önemli amaçlarından biri olarak gösterilmektedir (1). Bu raporda akut alevlenmelerin yönetimini ve önlenmesini literatür eşliğinde özetlemeyi amaçladık.

Alevlenmenin Tanımı ve Sınıflaması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, solunum semptomlarında ilave tedavi gerektiren akut kötüleşme alevlenme olarak tanımlanmaktadır. Tedavi için sadece kısa etkili bronkodilatörlerin eklenmesi yeterli ise hafif atak; kısa etkili bronkodilatörlere ilave olarak, sistemik steroid ya da antibiyotik tedavisi gerektiriyorsa orta atak; acil başvurusu ya da hastane yatışı ile sonuçlanıyorsa da ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Alevlenme Nedenleri ve Risk Faktörleri

Akut alevlenmede tetikleyici faktörler enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı durumlardır. Bununla beraber alevlenmelerin %30'undan fazlasında etyoloji bilinmemektedir (4,9). Alevlenmelerin en sık nedeni enfeksiyonlar olup viral ve bakteriyel etkenlerin oranı coğrafik varyasyon göstermekte, bazı hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlar birlikte olabilmektedir. Viral enfeksiyonlara bağlı alevlenmelerin noninfeksiyöz nedenlere göre daha şiddetli olduğu, daha sık ve daha uzun hastane yatışı gerektirdiği, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiyi daha fazla kötüleştirdiği gösterilmiştir (1,4,9). KOAH alevlenmesine en sık neden olan bakteriler H.influenza, S. Pneumonia, M.catarrhalisdir (4,9). Bazı durumlarda ise Pseudomonas aeruginosa'nın alevlenme etkeni olma ihtimali artmaktadır. Akut alevlenme nedenleri Tablo 1'de, Pseudomonas için risk faktörleri Tablo 2'te izlenmektedir (1).

Tablo 1: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme nedenleri

<p><u>İnfeksiyonlar</u></p> <p>Virüsler (% 30-40) Rhinovirus (% 40-50) Parainfluenza virusu (%20-30) RSV (% 10-20) İnfluenza A, B (% 10-20) Coronavirus (% 10-20) Adenovirus (% 5-10)</p> <p>Bakteriler (% 40-50) H.influenza (% 30-50) S. Pneumonia (% 15-20) M.catarrhalis (% 15-20) Pseudomonas spp Enterobacteriaceae</p>	<p>Atipik organizmalar (% 5-10) Chlamydia pneumonia (% 90-95) Mycoplasma pneumoniae (% 5-10)</p> <p><u>İnfeksiyon Dışı Nedenler</u></p> <p>Sigara içimi İç ve dış ortam hava kirliliği Meteorolojik değişiklikler Kan veya balgam eozinofilisi Komorbiditeler (miyokard iskemisi, kalp yetmezliği ve pulmoner emboli vs)</p>
--	---

Tablo 2: KOAH alevlenmesinde Pseudomonas aeruginosa için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • Ciddi KOAH • Ağır alevlenme • Son bir ay içinde hastane yatışı • Son bir yılda en az dört kez ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanımı • Sık kortikosteroid kullanımı • Akciğer parankim hasarı (bronşektazi) • Herhangi bir zamanda solunum yolu sekresyonundan izolasyon

Bazı KOAH'lı hastalar sık alevlenmeye (≥ 2 /yıl alevlenme veya ≥ 1 /yıl acil başvurusu ya da hastane yatışı gerektiren alevlenme) daha yatkındırlar. Sık alevlenen hastalarda sağlık durumunun, hastalığın seyrinin, morbidite ve mortalite oralarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Sık alevlenme riskine KOAH'ın tüm evrelerinde rastlanılabilmektedir. En önemli risk faktörü bir önceki yıl alevlenme öyküsüdür (7). Stabil KOAH'da sık alevlenme için risk faktörleri Tablo 3'de verildi (1,10-12).

Tablo 3: Stabil KOAH'da sık alevlenme için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • Önceki alevlenme öyküsü • İleri yaş • Sigara içimi • VKİ < 20 kg/m² • KOAH'ın ağırlığı <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bazal dispne derecesi ✓ Hızlı FEV1 kaybı ✓ Düşük PaO₂ • Eozinofilik hava yolu inflamasyonu • Periferik kanda eozinofili • Stabil fazdaki bakteri yükü • Kronik bronşiyal hipersekresyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Toraks BT'de; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pulmoner arter çapı/Aort çapı > 1 ✓ Amfizem oranı (≥ 35, %1, 1.03 kat) ✓ Bronş duvar kalınlığı (≥ 1.75 mm, %1, 1.8 kat) • Komorbiditeler <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kardiyovasküler ✓ Anksiyete/Depresyon ✓ GER ✓ Bronşektazi
--	---

Kısaltmalar: KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, GER: Gastroözofageal reflü.

Tanı ve Değerlendirme

KOAH akut alevlenmenin başlangıç değerlendirmesi; atağın sebebinin ve ağırlığını belirlemek aynı zamanda ayırıcı tanı yapmak için ayrıntılı anamnezi, fizik muayeneyi ve gerekli tanısall testleri içermelidir (13). Hastalar özellikle, öksürük, nefes darlığı, balgam rengi ve miktarı bakımından değerlendirilmelidir (14). Ancak akut alevlenmede başvuru sırasındaki semptomlar özgül değildir (13). Nefes darlığında artış alevlenmenin en önemli göstergesidir ve alevlenme sırasında artmış inflamasyon, azalmış ekspiratuar akım ve hiperinflasyon ile ilişkili bulunmuştur (15). Alevlenmenin belirti ve bulguları Tablo 4 de verilmektedir (14). Balgam miktarında ve pürülansında artış genellikle enfeksiyona işaret etmektedir (15-17). Şikayetlerin kötüleşme süresi, yeni gelişen bulgular, hastanın mevcut kullandığı farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler, önceki atak ve hastaneye yatış öyküsü hızlı bir şekilde sorgulanmalıdır (18). Hastanın eşlik eden hastalıkları ile alevlenmenin şiddeti arasında etkileşim olabileceği ve alevlenmeyi ağırlaştırabileceği için bu bakımdan da hasta değerlendirilmeli ve gereken tedaviler yapılmalıdır (19).

Tablo 4. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenme bulguları

Pulmoner	Ekstrapulmoner
<ul style="list-style-type: none"> Nefes darlığı Öksürük Balgam miktarında artış Balgam pürülansında artış Göğüs ağrısı Hırıltı 	<ul style="list-style-type: none"> Ateş Soğuk algınlığı belirtileri Boğaz ağrısı Halsizlik Konfüzyon

Fizik muayenede öncelikle atağın hemodinamik etkileri değerlendirilmeli, solunum sistemi ve özellikle kardiyovasküler sistemi de içerecek şekilde tüm sistemler değerlendirilmelidir (13, 20). Atağın ağırlığını belirlemek için yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, yeni gelişen veya kötüleşen santral siyanoz, periferik ödem varlığı, hemodinamik ve/veya mental durumda değişiklik olup olmadığı hızla kontrol edilmelidir (18).

Ayırıcı tanı: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde semptomların özgül olması, solunumsal ve kardiyovasküler birçok hastalık ile ayırıcı tanısını güçleştirmektedir. Özellikle ek hastalığı olanlarda ya da daha önce KOAH tanısı almamış olup ilk başvuru şekli akut alevlenme olan hastalarda bu durum tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesinin ayırıcı tanısı Tablo 5' de verildi (13).

Tablo 5. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenme ayırıcı tanısı

Kardiyovasküler nedenler	Pulmoner nedenler
<ul style="list-style-type: none"> Akut koroner sendrom Konjestif kalp yetmezliği Aritmiler Pulmoner emboli 	<ul style="list-style-type: none"> Pnömoni Pnömotoraks Plevral effüzyon BOOP

Kısaltmalar: BOOP: Bronşiolitis obliterans organize pnömoni

Tanısal testler:

Posteroanterior (PA) akciğer grafisi: Alevlenmeyi taklit edebilecek diğer nedenleri dışlamak için hastalar PA akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir (14).

Elektrokardiyografi (EKG): Sağ ventrikül hipertrofisi, aritmiler ve iskemik değişiklikler gibi hem KOAH akut alevlenmeye bağlı olabilen hem de kardiyovasküler ek hastalıkları düşündürülen değişikliklerin saptanabilmesi için hastaların EKG'si incelenmelidir (14).

Pulse oksimetre ve arter kan gazları incelemesi (AKG): Akut alevlenme düşünülen her hasta pulse oksimetre ile oksijen ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Periferik oksijen saturasyonu <%92 olan hastalarda ise AKG ölçümü yapılmalıdır (1).

Spirometri: Akut alevlenmede uygulama zorluğu nedeni ile rutin olarak önerilmemektedir (14).

Diğer testler: Tam kan sayımı ile anemi, polistemi ve lökosit sayısı değerlendirilmelidir. Biyokimyasal test sonuçlarından özellikle hiperglisemi ve elektrolit bozuklukları alevlenme ile ilişkili bulunmuştur (18). Pürülan balgam olması durumunda ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması durumunda balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testi istenmelidir (18).

Alevlenme nedeni ile acil servise başvuran ve gözlem altına alınan KOAH'lı hastalar, alevlenmenin ciddiyeti, hastane yatışı ve yoğun bakım ihtiyacı bakımından ivedilikle değerlendirilmelidir. Alevlenmede hastaneye yatış endikasyonları Tablo 6'da, hastaneye yatırılan hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına göre alevlenme sınıflaması Tablo 7'de verildi (1).

Tablo 6. KOAH akut alevlenmede hastaneye yatış endikasyonları

Tablo 7. Hastaneye yatırılan hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına göre KOAH alevlenmesinin sınıflaması

Semptomlar	Solunum yetmezliği yok	ASY [†] (yaşamı tehdit etmeyen)	ASY [†] (yaşamı tehdit eden)
Solunum sayısı (/dakika)	20-30	>30	>30
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	-	+	+
Mental değişiklik	-	-	+
Venturi maskesi ile oksijenizasyonda düzelme (%FiO ₂)	28-35	25-35	>40*
Hiperkarbi (mmHg)	-	50-60	>60**

[†]Akut solunum yetmezliği, ^{*}Venturi maskesi ile oksijenizasyonda düzelme olmaz, ^{**}veya asidoz varlığı (pH<7.25)

Alevlenme semptomları genellikle yedi gün sürmektedir. Akut atağın daha uzun sürebildiği hatta bazı olguların sekiz hafta sonunda alevlenme öncesi durumuna dönemediği ve hastalığın ilerlediği gözlemlenmiştir (1). Alevlenmeler solunum fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırır ve bu durum fiziksel aktivitede azalma, yaşam kalitesinde bozulma ve sağlık harcamalarında artışa yol açmaktadır (21).

Alevlenmenin Yönetimi

Farmakolojik Tedaviler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde başlıca üç grup ilaç kullanılmaktadır; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler.

Bronkodilatörler

Başlangıç tedavisi olarak kısa etkili inhaler beta2-agonistlerin (SABA), kısa etkili antikolinergiklerle (SAMA) birlikte veya tek başına kullanılmaları önerilmektedir. Uygulama yolu nebulizatör veya el tipi inhalasyon cihazı olabilir (22). Nebulizatörler ile direkt ya da spacer aracılığı ile kullanılan ölçülü doz inhalerler (MDI) arasında etkinlik bakımından bir fark saptanmamıştır (23). Ancak atak sırasında daha kolay uygulanması nedeniyle nebulizatör aracılığıyla uygulama daha çok tercih edilmektedir. Sürekli nebulizasyon önerilmemektedir ve sıklıkla 4-6 saatte bir uygulama yeterli olmaktadır. Fakat MDI kullanılacaksa başlangıçta iki veya üç doz için saat başı bir puf, sonrasında hastanın cevabına göre 2-4 saat ara ile 1-2 puf inhalasyon uygundur. Atak sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin inhaler kortikosteroidler ile beraber ya da tek başına kullanımı konusunda klinik çalışmalar olmamakla beraber, uzun etkili bronkodilatörlerin atak sırasında kullanımına devam edilmesi ya da en kısa sürede ve taburculuk öncesinde başlanması önerilmektedir (24,25). Bu konuda yapılacak randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kortikosteroidler

Alevlenme sırasında başlanan sistemik steroid tedavisinin akciğer fonksiyonlarında (FEV₁) ve oksijenasyonda düzelme aynı zamanda hastanede kalış süresinde kısalma sağladığı gösterilmiştir (22). Akut alevlenmede beş gün, günde 40 mg prednisolon uygulanması önerilmiş ve kısa süreli (3-7 gün) sistemik kortikosteroidlerin, uzun süreli tedaviye göre alevlenmenin tekrar etmesi (relaps) ya da tedavi yetersizliği (treatment failure) bakımından risk artışına yol açmadığına işaret edilmiştir (26). Öte yandan ERS ve ATS'nin ortak raporunda akut alevlenmede sistemik steroid tedavisinin 14 güne kadar uzatılabileceği de bildirilmektedir (22). Oral alım sorunu ya da malabsorbsiyon problemi olmayan hastalarda oral prednisolonun, intravenöz verilen ile eşit etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (27).

Antibiyotikler

Alevlenmeye neden olan enfeksiyonlar, bakteriyel ya da viral olabileceği için antibiyotiklerin alevlenme tedavisinde rutin kullanımı halen tartışmalıdır. Ancak bakteriyel enfeksiyonu düşündüren balgam pürülansında artma gibi bulgular varlığında antibiyotik kullanımı önerilmektedir (28). Antibiyotiklerin, KOAŞ alevlenmelerinde kısa dönem mortaliteyi %77, tedavi yetersizliğini %53 ve balgam pürülansını %44 oranında azalttığı saptanmıştır (29). Ayaktan tedavi edilen alevlenmelerde balgam kültürü önerilmemektedir. Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselebildiği için, antibiyotik tedavisi kararında C-reaktif proteinin kullanımı önerilmemektedir (30). Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olduğundan antibiyotik kararı verilmesinde kullanılabilir fakat bu test pahalıdır ve her yerde ulaşılabilir değildir. Bir metaanalizde prokalsitonin temelli protokollerin, alevlenmelerde klinik sonuçları etkilemeksizin, antibiyotik reçetelenmesini ve total antibiyotik maruziyetini azalttığına işaret edilmiştir. Bununla birlikte prokalsitonin rehberliğinin rutine girebilmesi için bu sonuçları destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (31). Antibiyotik

seçimi lokal bakteriyel direnç paternine göre olmalıdır. Genellikle başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi, aminopenisilin (klavulonik asid ile), makrolid ya da tetrasiklidir. Sık atak geçirenlerde, ağır hava akımı kısıtlaması olanlarda ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, balgam ya da akciğerlerden alınan diğer materyallerin kültürlerinin yapılması önerilmektedir. Gram negatif ya da dirençli bakterilerin bahsedilen antibiyotiklere dirençli olabileceği unutulmamalıdır. Antibiyotiğin verilış yolu, hastanın oral alım durumuna ya da antibiyotiğin farmakokinetiğine göre olmalıdır. Ancak mümkünse oral kullanım tercih edilmelidir (1,32).

NonFarmakolojik Tedaviler

Oksijen tedavisi

Alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarında oksijen satürasyonu %88-92 olacak şekilde oksijen desteği verilmesi önerilmektedir. Karbondioksit (CO_2) retansiyonu ve/veya asidoza kayma olmaksızın, hastaya yeterli oksijen desteğinin sağlandığından emin oluncaya kadar arter kan gazı ile takip edilmelidir (1). Venöz kan gazı, arter kan gazı ile karşılaştırıldığında, pH ve bikarbonat düzeylerini doğru yansıttığına ancak parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) düzeylerinin benzer olmadığı saptanmıştır (33). Venturi maskesi ile verilen oksijen desteği daha doğru ve kontrollü bir dağılım sağlaması nedeniyle nazal maskeye tercih edilmelidir (22). Alevlenmelerin çoğunda oksijen desteği ile hipoksemi düzelmektedir. Çok ağır ve/veya dirençli hipoksemilerde eşlik edebilecek pulmoner emboli, pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu ve ciddi pnömoni gibi durumlar akılda tutulmalıdır.

Nazal kanül aracılığı ile yüksek akımlı oksijen tedavisinin (HFNC), KOAH alevlenmesine bağlı akut solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Yapılacak çok merkezli prospektif çalışmaların sonuçları KOAH akut alevlenmesinde bu tedavinin rolünü belirleyecektir.

Ventilatuar Destek

Noninvaziv mekanik ventilasyon: KOAH alevlenmesine bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde noninvaziv ventilasyon (NIV) başlangıç tedavisi olarak invaziv ventilasyona (IV) tercih edilmektedir. Sıklıkla NIV acil serviste başlanıp, sonrasında hastalar daha yakın izlemin sağlanabileceği bir solunum servisinde ya da yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. KOAH akut alevlenmede, NIV'in oksijenizasyonu ve respiratuar asidozu iyileştirdiği, $PaCO_2$, solunum sayısı, solunum işi ve nefes darlığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ventilatör ile ilişkili pnömoni komplikasyonunu, hastanede kalış süresini, mortalite ve entübasyon oranlarını azaltmaktadır (22). Akut alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde NIV endikasyonları Tablo 8'de verilmektedir (1).

Tablo 8. Akut alevlenmede NIMV endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin varlığında

- Respiratuar asidozis ($PaCO_2 \geq 45$ ve arterial pH < 7.35)
- Solunum kas yorgunluğu, artmış iş yükü veya her ikisini işaret eden bulgular ile birlikte şiddetli dispne
- Oksijen destek tedavisine rağmen devam eden hipoksemi

Kısaltma: NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, $PaCO_2$: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

İnvaziv mekanik ventilasyon: Noninvasiv ventilasyonu tolere edemeyen, NIV için kontraendikasyonu olan ya da NIV tedavisinin başarısız olduğu hastalarda invaziv ventilasyon (IV) uygulanmalıdır. Bu hastalarda NIV'a göre hastanede kalış süresinin, morbiditenin ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. İnvaziv ventilasyonun başlıca zararları, ventilatörden edinilmiş pnömoni, barotravma, volütravma, trakeostomi ve uzamış mekanik ventilasyondur (34). İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 9'da verilmektedir (1). KOAH alevlenmesine bağlı akut solunum yetmezliğinde NIV kullanımının giderek yaygınlaşması ve deneyimin artması, IV ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır.

Tablo 9. Akut alevlenmede invaziv mekanik ventilasyon (IV) endikasyonları

- NIV'ın başarısız olması ya da tolere edilememesi
- Solunumsal veya kardiyak arrest
- Bilinç bozukluğu, sedasyon ile kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon ya da devam eden kusma
- Solunum sekresyonlarının çıkarılamaması
- Sıvı ve vasoaktif ilaçlara yanıt vermeyen ağır hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi
- NIV'ı tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

Pulmoner Rehabilitasyon

Alevlenmede erken rehabilitasyonun artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair bazı bulgular mevcuttur ve sebebi tam olarak anlaşılamamıştır (35). Ancak taburculuğu takiben başlatılan rehabilitasyonun hastane yatışlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (36). Akut alevlenmeye bağlı yatış esnasında rehabilitasyon önerilmeyip taburculuğu takiben üç hafta içinde pulmoner rehabilitasyon programının başlatılması önerilmektedir (37).

Ev temelli alevlenme yönetimi ("home based management programme" hospital – at – home) Bu programın, KOAH alevlenmesi olan hastalarda hastaneye yeniden yatışları azalttığı ve mortalitede azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (38). Ev koşulları uygun olan hastalarda, bu uygulama ile hastaneden erken taburculuk sağlanabildiği gibi, hemşire ve diğer sağlık çalışanları (fizyoterapist, sosyal hizmetler uzmanı, hekim) ile birlikte evde hastane koşulları oluşturularak hastane yatışına alternatif olarak da önerilmektedir (22).

KOAH alevlenmelerinin değerlendirilmesi ve yönetimi için pratik bir yaklaşım algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

KOAH ALEVLENMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve YÖNETİMİ

Solunum semptomlarında akut kötüleşme

Risk faktörleri ve tetikleyiciler

- * Daha önce alevlenme hikayesi olması
- * Sigara dumanı maruziyeti
- * Hava kirliliği ve çevresel faktörler
- * Ciddi havayolu obstrüksiyonu
- * Bakteriyel ve viral infeksiyonlar
- * Yüksek kan eozinofil düzeyleri
- * Ciddi ek hastalıkların varlığı

Anamnez ve fizik muayene

- * Ciddi semptomların varlığı (istirahat dispnesinde ani kötüleşme, solunum sayısında artma, oksijen saturasyonunda azalma, konfüzyon, uyuklama)
- * Akut solunum yetmezliği
- * Yeni gelişen fiziksel bulgular (siyanoz, periferik ödem)
- * Başlangıçta verilen medikal tedaviye yanıt alınmaması
- * Ciddi ek hastalıkların varlığı (kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmi vs)
- * Evde bakımın yetersiz olması

YOK

Poliklinikde değerlendir ve evde tedavi et

- Poliklinikde değerlendir ve evde tedavi et
- * Kısa etkili bronkodilatör ekle
 - ±
 - * Sistemik kortikosteroid (kısa süreli)
 - ±
 - * antibiyotik
 - * Uzun dönem farmakolojik tedavisini yeniden düzenle

VAR

Acil serviste değerlendir tedavi başla ve hastanede tedavi et

- * oksijen desteği
- * kısa etkili bronkodilatör (SABA+SAMA) ekle, dozunu ve/veya sıklığını artır
- * sistemik kortikosteroid eklemeyi düşün
- * bakteriyel infeksiyon bulgularına göre antibiyotik eklemeyi düşün
- * Sıvı dengesini takip et
- * Tromboembolizm profilaksisi başla
- * İlişkili durumları araştır ve tedavi et (kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner emboli, pnömoni vs.)
- * ventilasyon desteği ihtiyacını değerlendir

Akut atakda NIV endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin varlığında

- Respiratuar asidozis (PaCO₂≥45 ve arterial pH ≤7.35)
- Solunum kas yorgunluğu, artmış iş yükü veya her ikisini işaret eden bulgular ile birlikte şiddetli dispne
- Oksijen destek tedavisine rağmen devam eden hipoksemi

Akut atakda IV endikasyonları

- NIV'ın başarısız olması ya da tolere edilememesi
- Solunumsal veya kardiyak arrest
- Bilinç bozukluğu, sedasyon ile kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon ya da devam eden kusma
- Solunum sekresyonlarının çıkarılmaması
- Sıvı ve vasoaktif ilaçlara yanıt vermeyen ağır hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi
- NIV'ı tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

Şekil 1: KOAH alevlenmelerinin değerlendirilmesi ve yönetimi algoritması

Alevlenmelerin Önlenmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenmeleri önleme morbiditeyi, mortaliteyi ve sağlık yükünü azaltmak bakımından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle de stabil KOAH'lı hastalarda tedavinin birincil hedefleri arasında yer almaktadır. Hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik tedavi yöntemlerine rağmen ne yazık ki hastaların bir kısmı halen sık alevlenmeye devam etmektedir. Alevlenmeleri önlemede, mevcut tedavilerden en fazla kazanım sağlayacak hastaların doğru seçilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi noktasında çalışmalar devam etmektedir. Bu raporda bugün için alevlenmeleri önlemede kullanılan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerini özetlemeyi amaçladık (Tablo 10).

Tablo 10: Alevlenmeleri önlemede farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları

Farmakolojik Yaklaşımlar	Nonfarmakolojik yaklaşımlar
<ul style="list-style-type: none"> • İnhaler tedaviler • LAMA, LABA+LAMA, LABA+IKS veya LABA+LAMA+IKS • Fosfodiesteraz- 4 inhibitörleri • Makrolid grubu antibiyotikler • Mukolitikler 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta eğitimi • Sigara bıraktırma • İnfluenza aşısı • Pulmoner rehabilitasyon • Akciğer volüm azaltıcı girişimler (cerrahi ya da bronkoskopik) • USOT • Uzun süreli NIV

Kısaltmalar: LAMA: Uzun etkili antimuskarinikler, LABA: uzun etkili β_2 -agonistler, IKS: İnhaler kortikosteroid, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, NIV: Noninvaziv ventilasyon

Nonfarmakolojik tedaviler

Sigaranın bırakılması; KOAH'ın seyrini değiştirebilen en önemli yaklaşımdır. Yaş, sigara içme süresi ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak hafif ve orta düzeydeki KOAH hastalarında yıllık FEV₁ kaybını azalttığı gösterilmiştir (39). Sigarayı bırakan hastalarda dispne, kronik öksürük, ve hırıltı gibi yakınmalarda azalmaktadır (40). Bu nedenle sık alevlenen hastalarda da öncelikli olarak sigara öyküsü sorgulanmalı ve aktif ya da pasif maruziyetin önlenmesi konusunda hasta için uygun olan tüm olanaklar ve tedavi yaklaşımları kullanılmalıdır.

Hasta eğitimi; alevlenmelerin önlenmesinde bir diğer önemli yaklaşımdır. Ağır KOAH'da hasta eğitiminin poliklinik ve acil servis başvurularını azalttığı ve iş verimliliğini arttırdığı gösterilmiştir (41,42). Bu nedenle her hastaya KOAH ve alevlenmeleri hakkında yeterli eğitim verilmeli ve gerektiğinde bu eğitim tekrarlanmalıdır. Gelişmiş ülkelerde dahi öz-yönetim içeriği ve bu konuda kullanılacak materyaller netleştirilmiş değildir. Ülkemiz şartlarında da henüz uygulanabilir seviyede veri olmadığından önerilmemektedir. Sık alevlenen hastalarda, alevlenme sıklığını ve hastane yatışlarını azaltması nedeniyle düzenli poliklinik kontrolü önerilmektedir (43).

Aşıların alevlenmeler üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İnfluenza aşısının her bir aşı olguda plaseboya göre total alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir (44). Pnömonokok aşısının (polisakkarit aşı ve konjüge aşı) ise KOAH alevlenmelerini azalttığına dair yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (45,46).

Pulmoner rehabilitasyon, alevlenme öyküsü olan orta, ağır ve çok ağır KOAH'da alevlenmeyi, tekrar hastane başvurusunu ve mortaliteyi azaltmakta; dispne algısını, yaşam kalitesini ve egzersiz toleransı-

nı iyileştirmektedir (47,48,49). Ancak nedeni bilinmemekle beraber alevlenmede erken rehabilitasyonun artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair bazı bulgular mevcuttur (50). Bu nedenle pulmoner rehabilitasyonun alevlenme sonrası planlanması önerilmektedir.

Uzun süreli oksijen tedavisinin (>15 saat/gün), kronik solunum yetmezliği bulunan ve ağır istirahat hipoksemisi olan hastalarda sağ kalımı artırdığı ve alevlenmeyi azalttığı gösterilmiştir (51).

Noninvaziv ventilasyon (NIV), KOAH ve obstrüktif uyku apne birlikte olduğu olan hastaların, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanmasının hastaneye yeniden başvuruları azalttığı ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir ve bu nedenle de önerilmektedir (52). Çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında evde oksijen tedavisine NIV desteğinin eklenmesinin, ölüm ve yeniden başvuruya kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir (53). Bugün için hiperkarbik solunum yetmezliği olan ya da yılda en az iki kez hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle acil başvurusu olan hastalarda evde uzun dönem NIV önerilmektedir.

Cerrahi ve bronkoskopik volüm azaltıcı yöntemlerin alevlenmeler üzerine etkisini inceleyen yeterli sayıda araştırma olmadığı için alevlenmeleri önleme noktasında bugün için bir öneri bulunmamaktadır.

Farmakolojik tedaviler

Inhalasyon tedavileri

Inhalasyon tedavilerine hastanın uyumu, tedavinin etkinliği, varsa yan etkileri ve cihazı kullanım tekniği her vizitte kontrol edilmelidir. Bu konuda hastaya gerekli eğitim desteğinin her aşamada sağlanması önem taşımaktadır.

- ✓ Orta-ağır KOAH hastalarında, uzun etkili 2-agonistler (LABA) ve uzun etkili antimuskarinikler (LAMA), plaseboya göre orta ve ağır alevlenmeleri azaltmaktadır (54,55). Yapılan havuz analizlerinde LAMA KOAH'a bağlı hastane yatışlarını azaltmaktadır (55).
- ✓ Bir önceki yıl alevlenme öyküsü olan, orta veya ağır KOAH'da, orta ve ağır alevlenmeyi önlemede LAMA'nın, LABA'ya üstün olduğu gösterilmiştir (56).
- ✓ Düşük kanıt düzeyi ile kısa etkili 2-agonistler (SABA) ile kısa etkili antimuskariniklerin (SAMA) kombine kullanımı, yalnız SABA'ya göre orta alevlenmeleri önlemede önerilmektedir (57). Alevlenmeleri önlemede LAMA, LABA'ya tercih edilmelidir (55).
- ✓ Hafif ve orta alevlenmeleri önlemede tek başına LABA yerine LAMA+LABA kombinasyonu önerilmektedir (58).
- ✓ Stabil orta- ağır KOAH'da inhale kortikosteroid (IKS) ve LABA kombinasyon tedavisinin devamı alevlenmeleri önlemede plaseboya üstündür (59). Orta-ağır alevlenmeleri önlemede IKS+LABA kombinasyonu önerilmektedir ve LABA+IKS kombinasyonu her bir bileşenine göre alevlenmeleri önlemede üstün bulunmuştur. Alevlenmeleri önlemede tek başına IKS önerilmemektedir (57).

Oral tedaviler

Kısa süreli sistemik kortikosteroid, alevlenme esnasında oral veya intravenöz olarak verildiğinde, ataktan sonraki 30 gün içinde gelişebilecek alevlenmeye bağlı hastane yatışlarını azaltmaktadır. Alevlenme sonrası uzun dönem sistemik kortikosteroid tedavisi yan etkileri ve yeterli kanıt olmaması nedeniyle önerilmemektedir (57).

Roflumilast, bir önceki yıl en az bir ağır alevlenme geçiren, kronik bronşiti olan ve FEV₁'i "%50 olan ağır KOAH hastalarında alevlenmeyi önlemede önerilmektedir. Özellikle kilo kaybı ve gastrointestinal yan etkileri bakımından hasta yakın takip edilmelidir (60,61).

Makrolidler, optimal inhaler tedaviye rağmen bir önceki yıl ≥ 1 alevlenme geçiren, sigarayı bırakmış, orta-ağır KOAH'da alevlenmeleri önleme de uzun dönem (bir yıl) makrolid tedavisi önerilmektedir. Azitromisin 250 mg/gün veya 500 mg haftada 3 gün ve Eritromisin 500 mg 2x1/gün olarak önerilmektedir (62,63,64,65). Yapılan alt grup analizlerinde makrolid tedavisinin bu amaçla en az 6 ay süreyle verilmesi önerilmektedir (66,67) Aritmi, işitme kaybı ve antibiyotik direnci bu tedavinin en önemli yan etkileridir (68,69,63). Oral florokinolonların uzun süre kullanımı ise alevlenmeleri azaltma da etkili bulunmamıştır (57,70).

Oral yavaş salımlı teofilin günde iki doz olarak stabil KOAH hastalarında alevlenmeyi önlemede önerilebilir. Alevlenmeleri önlemede düşük doz tercih edilmelidir (100 mg 2x1/gün). Kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya sitokrom p450 ile metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalı ve kar zarar ilişkisi değerlendirilmelidir (71, 72).

Mukolitikler (N-asetilsistein, carbosistein, erdostein) kronik bronşiti olan, sık alevlenme geçiren özellikle de IKS kullanmayan hastalarda alevlenmeleri azaltmak için önerilmektedir (73). Optimal medikal tedavi almasına rağmen, son iki yılda ≥ 2 alevlenme öyküsü olan orta-ağır KOAH hastalarına, oral N-asetilsistein alevlenmeleri önlemede yüksek doz olarak (N-asetilsistein 1200-1800 mg) önerilmektedir (74,75).

Kaynaklar:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2018 Report) Accessed online, Chapter 5, Management of exacerbations, Pages: 98-103.
2. Mantero M, Rogliani P, DiPasquale M, et al. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 ;12:2687-93.
3. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25:640-6.
4. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173 (10):1114-21.
5. Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, et al. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *International Journal of COPD* 2008;3(2);217-29.
6. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006;61(4):354-61.
7. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2011;12:146.
8. Laratta RC, vanEeden S. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular Links. *Bio Med Research International* Volume 2014, Article ID 528789, 18 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/528789>.
9. Sapey E, Stockley RA. REVIEW SERIES: COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8. doi: 10.1136/thx.2005.041822

10. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–35.
11. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367(10):913-21.
12. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261(1):274-2.
13. Ali NK. Evidence-Based Approach to Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Hospital Physician*. 2009;38:9-16.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at www.goldcopd.org. Accessed 9 July 2018
15. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:420-8.
16. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73-80.
17. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at www.goldcopd.org. Accessed 9 July 2018.
19. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-38
20. 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 Jun;23(6):932-46.
21. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363:1128-38.
22. Wedzicha JA ERS Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;15;49(3).
23. Vijayaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest*. 2008 Jan;133(1):34-41.
24. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8): Cd011826
25. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8): Cd010744
26. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser E, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21):2223-31
27. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1741-7

28. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):48-55.
29. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD004403.
30. Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):76-86.
31. Wang JX, Zhang SM, Li XH, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2016 Jul;48:40-5.
32. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD010257.
33. McKeever TM, Glenn Hearson G, Housley G et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71(3):210-5.
34. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):152-9.
35. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B, Pandey RM. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15: 536-42.
36. Puhan MA, Gmeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;138(3):635-40.
37. National Clinical Guideline Centre (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
38. Echevarria C, Brewin K, Horobin H, et al. Early supported discharge/hospital at home for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a review and meta-analysis. *COPD* 2016; 13: 523–533.
39. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. The LungHealth Study. *Am J CritCareMed* 2000;161(2 Pt 1):381–90.
40. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410–6.
41. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *RespirMed* 2000;94:279–87.
42. Effing TW, Monnikhof EM, van der Valk PD, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002990.
43. Gavish R, Levy A, Dekel OK, et al. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; 148(2): 375-81.
44. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database SystRev*. 2006;(1): CD002733.

45. Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59 (34): 1102-106.
46. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 24;1:CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
47. Ko FW, Dai DL, Ngai J, et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and healthstatus in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2011; 16(4): 617- 624.
48. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, et al Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonarydisease: randomised controlled study. *BMJ.* 2004; 329 (7476): 1209.
49. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2010;65 (5): 423-428.
50. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 8;12:CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4.
51. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygentherapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:513–8.
52. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea The Overlap Syndrome *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):325-31. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC. Epub 2010 Apr 8.
53. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home NoninvasiveVentilation With Oxygen Therapy vs OxygenTherapy Alone on Hospital Readmissionor Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 6;317(21):2177-2186. doi: 10.1001/jama.2017.4451.
54. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.*Cochrane Database SystRev.* 2013; (10): CD010177.
55. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database SystRev.* 2012; (7): CD009285.
56. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-groupstudy. *Lancet Respir Med.*2013 Sep;1(7):524-33. doi:10.1016/S2213-2600(13)70158-9. Epub 2013 Aug 21.
57. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD:American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015 Apr;147(4):894-942. doi: 10.1378/chest.14-1676.
58. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease.*Cochrane Database SystRev.* 2006; (3): CD006101.
59. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database SystRev.* 2012;(7): CD002991.
60. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. M2-124 and M2-125 StudyGroups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374 (9691): 685-94.

61. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. M2-127 and M2-128 Study Groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 695-703.
62. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
63. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 1139-47.
64. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689-98.
65. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 361-8.
66. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: Cd009764.
67. NiW, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10: e0121257.
68. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365 (8): 689-98.
69. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80 (6): 445-52.
70. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010 Jan 28;11:10. doi: 10.1186/1465-9921-11-10.
71. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest.* 2002;121(4): 1058-69.
72. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology.* 2006;11 (5): 603- 10.
73. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res.* 2016 Sep 10;17(1):112. doi: 10.1186/s12931-016-0425-5.
74. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, et al. N-acetyl cysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration.* 1999; 66 (6):495-500.
75. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al; PANTHEON Study Group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (3): 187-194.