

4. KOAH'da Biobelirteçler ve Fenotipler

Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Bu bölümde güncel literatür eşliğinde KOAH'da fenotip tanımını yapıp; fenotipik yaklaşımın gerekeşi ve amacından bahsedeceğiz; fenotipik yaklaşımın tarihsel arkaplanına bakacağız; fenotipleri tanımlamada kullanılan belirteçleri irdelleyeceğiz; KOAH'da tanımlanan fenotipleri gözden geçireceğiz; fenotiplere yönelik tedavi yaklaşımlarını ve fenotiplere göre prognozu inceleyeceğiz.

TANIM

Fenotip derken; KOAH'lı bireyler arasında klinik seyirle ilişkili, farklılıkları (semptomlar, alevlenmeler, tedaviye cevap, hastalığın ilerleme hızı, ölüm, vb) tanımlayan hastalık bileşeni veya kombinasyonlarını kastediyoruz (1). Fenotipler, KOAH hastalarında tanımlanmış, terapötik etkiye sahip farklı klinik tiplerdir (2). KOAH kompleks, multikomponent ve heterojen bir hastalıktır. Genetik belirleyiciler ve/veya çevresel faktörlerle ilişkili olarak KOAH olgularında klinik görünümler farklılaşmaktadır. Fenotipik yaklaşımın amacı hastalığın seyrini ve prognozu predikte etmek; farklı fenotipler için optimal tedaviyi belirlemektir. Fenotiplere göre seyir, sağkalım değişebilmektedir (3-5).

TARİHSEL ARKAPLAN

Ayrı bir klinik antite olarak KOAH, 1950'li yıllarda tanımlanmıştır (6). Bu dönemden itibaren KOAH'lı hastalar, klinik görünümüne göre Tip A, Amfizematöz Tip, Pink Puffer ve Tip B, Bronşiyal Tip, Blue Bloater olarak iki grupta incelenmiştir (7,8). Yine kronik havayolu obstrüksiyonuyla ilişkili astım, amfizem ve kronik bronşit olguları arasındaki geçişliliği yansıtan Venn Diyagramı çok yaygın olarak kullanılmıştır.

İlk olarak 2011'de GOLD Raporunda KOAH olgularında solunum fonksiyon testleriyle ölçülen fonksiyonel ağırlığın, klinikle birebir uyumlu olmadığı fark

edildiğinden; semptom ve akut ataklara göre semptomatik, sık alevlenmesi olmayan; semptomatik, sık alevlenmesi olan; az semptomatik, sık alevlenmesi olan ve az semptomatik, sık alevlenmesi olmayan şeklinde dört farklı fenotip tanımlanmıştır (9). Henüz üzerinde bir uzlaşma olmasa da GOLD sınıflamasının dışında KOAH'da pek çok farklı fenotipten söz edilmektedir. Örneğin; amfizem-hiperinflasyon; sık alevlenenler (kronik bronşitle veya amfizemle birlikte); hızlı FEV₁ kaybı olanlar; sistemik, komorbiditelerle birlikte olan; brpnşektazi_KOAH birlikteliği, astım-KOAH birlikteliği; pulmoner fibrozis ve amfizem kombinasyonu; havayolu hastalığı; parankimal hastalık; kronik bronşit; Alfa-1 antitripsin eksikliği gibi (10-16).

FENOTİP TANIMINDA KULLANILAN BELİRTEÇLER

Fenotipler üzerinde uzlaşma olmadığı gibi, fenotipleri tanımlamak için kullanılan kriterler de çok farklılaşmaktadır: Yaş, vücut kitle indexi, kullanılan sigara paket yılı; solunumsal semptomlar; balgam volümü ve berraklığı; yaşam kalitesi; akciğer sesleri; komorbiditeler; alevlenmelerin sıklığı ve ağırlığı; BT bulguları (amfizem, hava hapsi, bül-blep, bronş duvar kalınlığı, bronşektazi, sentrilobüler nodüller, interstisyel gölgeler vb.); fonksiyonel bulgular (FEV₁/FVC, post-bronkodilatör FEV₁, obstrüksiyonun reverzibilitesi, IC/TLC, % Kco, %FRC, DLCO, 6DKYT, egzersiz kapasitesi, FeNO vb.); IgE düzeyi; balgamda

ve/veya periferik eozinofili; balgam nötrofili; enflamasyon belirteçleri (IL-8; TNF-alfa; CRP); patolojik bulgular gibi çok farklı kriterler, farklı ötotörlerce kullanılmıştır (17-31).

KOAH enflamatuvar bir hastalıktır. KOAH olgularında sistemik enflamasyonun yansısı akciğerlerde enflamatuvar sürecin yansımalarını tespit edebilme-yi amaçlayan pek çok biobelirteç çalışılmış/çalışılmaktadır. Kanda, balgamda ve ekhalasyon havasında incelenen bazı biobelirteçlerin, KOAH tanısında, fenotipinin belirlenmesinde, ağırlık ve prognoz tahmininde hatta tedavi tercihlerinde yol gösterici olabileceği umut edilmektedir. Örneğin fibrinojen, CRP ve lökosit sayısının KOAH'da mortaliteyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (32-33). Diğer taraftan CC-16 (club cell protein 16), CRP, sRAGE (soluble receptor of glycation end-product), SPD (surfactant protein-D) ve fibrinojenin bazal FEV₁, FEV₁ kaybı, alevlenme ve hastaneye yatışla ilgisi bulunamamıştır (34).

KOAH'ta biobelirteçlerle ilgili çalışmalara bakıldığında tekrarlanabilirlik sorunu görülmektedir. Bu çalışılan KOAH hasta popülasyonunun fenotipik farklılığına bağlı olabilir. Bazı biobelirteçler, fenotipleri ayırt edici olarak çalışılmıştır. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) düzeyi, balgamda ACOS grubunda, KOAH grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (p= 0.00016). Bu durum artmış nötrofilik havayolu enflamasyonu yansıtır. Surfactant protein a (SP-A), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), myeloperoxidase (MPO) ise anlamsız bulunmuştur (35). Periferik eozinofili ve balgam eozinofilisi ACOS olgularında astımın eşlik etmediği KOAH'lılara göre belirgin şekilde daha fazladır (36). Astımda CD4 üzerinden eozinofilik enflamasyon; KOAH'ta ise CD8 üzerinden nötrofilik enflamasyon söz konusudur. Oysa sigara kullanan astımlıların havayollarında KOAH'takine benzer nötrofilik enflamasyon gelişir ve bu kortikosteroidlere rezistansla ilişkilidir. Bazı KOAH'lılarda gözlenen eozinofilik enflamasyon, steroid tedavisiyle havayolu obstrüksiyonunda daha yüksek reversibilitateyle korelerdir (37,38).

Bronşiyal reversibilite testi, başta astım KOAH ayrımında olmak üzere fenotip ayrımında kullanıla gelmiştir. Ancak son yıllarda reversibilite testinin KOAH tanı, sınıflama ve takibindeki yararı, giderek tartışılır olmuştur. Bir KOAH'lı nüfustaki ortalama reversibil hasta sayısı zamanla istikrarsız olup, bireyler tekrar testlerle reversibilite durumlarını değiştirirler (39). Reversibilite, farklı klinik seyir veya tedaviye yanıt

veren hastaları tanımlamaz ve daha hızlı hastalık ilerlemesi olan hastaların tahmininde başlangıçtaki FEV₁'e katkıda bulunmaz. Klinik ve spirometrik KOAH bulgusu olan hastalarda, reversibilite testi, tedaviye çok az katkıda bulunur. Bununla birlikte, atipik klinik özelliklere sahip hastalarda, reversibilite testi hala gereklidir (40).

Fenotipik yaklaşımda önemli bir diğer sorun da hastaların zaman içinde kontrolleri sırasında klinik görünümünün değişkenliğidir (41).

FENOTİPLERİN DAĞILIMI

KOAH'ın fenotipik yansması genetik network ve çevresel network'un (diyet, tütün allerjenler, hava kirliliği, enfeksiyonlar, iklim vb.) etkileşimlerine bağlı olarak gelişen biyolojik network (oksidatif stres, tamir mekanizmaları, proteazlar, yaşlanma, doğuştan ve kazanılmış immünite, biyomodülatörler vb.) tarafından belirlenmektedir (42). Bununla ilişkili olarak fenotiplerin dağılımı toplumlara, coğrafyaya, sosyokültürel değişkenlere göre farklılaşmaktadır (10,16,43-46). İspanya'dan bir çalışmada KOAH'lıların %47'si sık alevlenme geçirmeyen, %22'si kronik bronşitli olup, sık alevlenme geçiren, %16'si amfizemli olup, sık alevlenme geçiren ve %15'i ise ACOS olarak bildirilmiştir (21). Rusya'da ise bu grupların sıklığı sırasıyla şöyledir: %36, %37, %14 ve %13'tür (22). Santral ve Doğu Avrupa ilkelerini kapsayan bir raporda ise bu grupların dağılımı: % 63.2, %20.4, %9.5 ve % 6.9'dur (13). Polonya'da %61.6; %25.3; %7.9 ve %5.1 (45) ve Sırbistan'da ise: %49.4; %12.2; %29.6 ve %8.8 olarak bildirilmiştir (43).

FENOTİPLERE GÖRE TEDAVİ

KOAH olgularında fenotiplere göre farklı tedavi yaklaşımları önerilmekte/tercih edilmektedir (Tablo 1) (1,13,47-51). Kuşkusuz bu tercih ve önerilerin bir mantığı vardır. Ancak klinik pratikte her hastada fenotipik kategorizasyon kolay değildir. Yine klinik görünümün hastadan hastaya ve bir hastada zaman içinde değişebildiğini biliyoruz (41,52). Ayrıca, fenotiplere göre tedavi önerilerinin henüz güçlü kanıtları yoktur. Tedavi hedefleri bireyler arasında ve aynı bireyde zamanla veya tedaviyle değişebilir (47,53).

FENOTİPLERE GÖRE PROGNOZ

Agusti ve arkadaşları, GOLD 2011 KOAH subgruplarına göre sağkalımın değiştiğini ortaya koydular (41). Burgel ve arkadaşlarının tanımladıkları algoritmaya göre KOAH hastaları mortalite ve sağkalım açısından öngörü yapılabilen fenotiplere ayrılabilir (54,55). Rafael Golpe ve arkadaşlarının KOAH fenotipleri-

Tablo 1. KOAH'da fenotiplere göre önerilen/tercih edilen tedaviler (1,13,47-51 nolu kaynaklardan da yararlanılarak hazırlanmıştır).

Fenotip	Önerilen Tedaviler
Astım-KOAH Birlikteliği	IKS/LABA; IKS/ LABA + LAMA; ilave teofilin
Sık Alevlenme Geçirenler	LAMA; LAMA+LABA; IKS + LABA; LAMA + LABA + IKS ve bunlara ilaveten Teofilin; sisteinler; Uzun süreli makrolid; Roflumilast
Amfizem-Hiperinflasyon	LAMA; LAMA+LABA; LAMA + LABA + Teofilin; Pulmoner Rehabilitasyon; Volüm azaltıcı cerrahi; Bronşiyal valfler; İntrabronşiyal coiller; Buhar ile thermal injury
Hızlı FEV1 Kaybı Olanlar	IKS/LAMA; IKS/ LABA + LAMA; sigara bırakma, çevre kontrolü, yakın takip, yoğun tedavi, transplantasyon
Sistemik Komorbidite ile Seyredenler	LAMA; LABA; LABA + LAMA; IKS/LABA; IKS/LABA + LAMA ve Komorbidite tedavileri
KOAH-Bronşektazi Birlikteliği	LABA; LABA; LABA + LAMA; IKS öncelikli tercih değil, gerekli ise en düşük dozda; Makrolidlerle profilaksi; İnhale antibiyotikler; Roflumilast; sisteinler, Fizyoterapi

nin mortalitelerini araştıran ç.açışmasında: fenotipler arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli farklılıklar vardı. ACOS fenotipi en iyi uzun vadeli prognoza sahipken, sık alevlenme geçiren amfizem fenotipi en yüksek ölüm riskine sahipti. Sık alevlenme geçirmeyenler ve kronik bronşitli olup, sık alevlenme geçirenler ise diğer iki grup arasındaydı. Ayrıca, amfizemli olup sık alevlenme geçiren hastaların KOAH'ın kendisi nedeniyle ölme riski daha yüksekti (4). Vázquez ve arkadaşlarının çalışmasında ise kronik bronşitli olup sık alevlenme geçirenlerin sağ kalımı en kötü idi; pozitif bronkodilatör yanıtına sahip hastalarda sağ kalım iyiydi; sık alevlenme geçirmeyen ve amfizemli olup sık alevlenme geçirenler ise ortada yer alıyordu (56). Sağ kalıma etkili olabilecek yaş, cinsiyet, komorbiditeler, tedaviler, yaşam şekli gibi pek çok faktör dikkate alındığında sadece klinik fenotipik görünümünden hareketle çok kesin bir sonuca ulaşmanın zor olacağı zaten anlaşılabilir.

SON SÖZ

Kronik havayolu hastalığının farklı klinik görünümüleri vardır. Bu görünümeler genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişiyor ve popülasyona göre değişebiliyor. Fenotiplerin gündeme gelişisi asıl olarak farklı tedavi yaklaşımları ve farklı prognoz beklentisidir. Fenotipler ve bunların tanımına esas alınan kriterler üzerinde henüz uzlaşma yok. Hasta yönetiminde fenotiplerin rolü ve tedavi önerileri var, ancak yeterli güçlü kanıt henüz yok. Fenotipler sağ kalım ve prognozla ilişkili görünüyor, ancak burada karıştırıcı faktörler nedeniyle kesin öngörü yapılamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Calle, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery Arch Bronconeumol. 2012 Jul;48(7):247-57. doi: 10.1016/j.arbres.2012.04.001.
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:598-604.
3. Julio Hernández Vázquez, Ismael Ali García, Rodrigo Jiménez-García, et al. COPD phenotypes: differences in survival. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 2245-2251. doi: 10.2147/COPD.S166163.
4. Rafael Golpe, María Suárez-Valor, Irene Martín-Robles, et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1433-1439. doi: 10.2147/COPD.S159834.
5. D. Caillaud, P. Chanez, R. Escamilla, et al. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) vs 'pure' COPD: a distinct phenotype? Allergy. 2017; 72: 137-145. https://doi.org/10.1111/all.13004
6. Thomas L Petty. The history of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006 Mar; 1(1): 3-14. doi: 10.2147/copd.2006.1.1.3
7. B.Burrows, C.M.Fletcher, B.E.Heard.et al. The Emphysematous And Bronchial Types Of Chronic Airways Obstruction: A Clinicopathological Study of Patients in London and Chicago. The Lancet, 1966; 287 (7442): 830-835. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)90181-4
8. A.C.Dobnhoest. Respiratory Insufficiency. Lancet 1955; 268: 1185-1187. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (55) 90689-9.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease, 2001. http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html.
10. Vladimir Koblizek, Branislava Milenkovic, Adam Barczyk, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking his-

- tory in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *European Respiratory Journal* 2017 49: 1601446; DOI: 10.1183/13993003.01446-2016
11. Vasilis Nikolaou, Sebastiano Massaro, Masoud Fakhimi, et al. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda. *Vasilis Nikolaou, et al.* <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106093>.
 12. Nirupama Putcha, Ashraf Fawzy, Elizabeth C. Matsui, et al. *Clinical Phenotypes of Atopy and Asthma in COPD: A Meta-analysis of SPIROMICS and COPD Gene.* *Chest.* 2020 Dec; 158 (6): 2333-2345. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.069.
 13. E. Fragoso, S. André, J.P. Boleo-Tomé, et al. *Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach* RSS Download PDF. *Portuguese Review of Pneumology (Revista Portuguesa de Pneumologia, English Edition)*, 2016; 22 (2): 101-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>
 14. Zuzana Zbozinkova, 1 Adam Barczyk, 2 Ruzena Tkacova, et al. *POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 611-622. doi: 10.2147/COPD.S88846
 15. Juan Antonio Riesco, Bernardino Alcázar, Juan Antonio Trigueros, et al. *Active smoking and COPD phenotype: distribution and impact on prognostic factors.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1989-1999. doi: 10.2147/COPD.S135344
 16. Vladimir Arkhipov, Daria Arkhipova, Marc Miravittles, et al. *Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 3255-3262. doi: 10.2147/COPD.S142997
 17. Ciro Casanova, Claudia Cote, Juan P. de Torres, et al. *Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Mar 15; 171(6):591-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-867OC>
 18. A. J. Wardlaw, M. Silverman, R. Siva, I. D. Pavord, R. Green. *Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease.* *Clinical and Experimental Allergy*, 35:1254-1262. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02344.x>
 19. Yoshiaki Kitaguchi, Keisaku Fujimoto, Keishi Kubo, Takayuki Honda. *Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT.* *Respiratory Medicine* (2006)100, 1742-1752. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.003>
 20. Massimo Pistolesi, Gianna Camiciottoli, Matteo Paoletti, et al. *Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice.* *Respiratory Medicine* (2008)102, 367-376. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.10.019>
 21. J. B. Snoeck-Stroband, T. S. Lapperre, M. M. E. Gosman, et al. *Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies.* *European Respiratory Journal* 2008 31: 70-77; DOI: 10.1183/09031936.00137006
 22. M. Weatherall, J. Travers, P. M. Shirlcliffe, et al. *Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis.* *European Respiratory Journal* 2009 34: 812-818; DOI: 10.1183/09031936.00174408
 23. Francisco Garcia-Rio, Vanesa Lores, Olga Mediano, et al. *Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation* *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Sep 15; 180(6):506-12. doi: 10.1164/rccm.200812-1873OC.
 24. Kay Roy, Jacky Smith, Umme Kolsum, et al. *COPD phenotype description using principal components analysis.* *Respiratory Research* 2009, 10:41 doi:10.1186/1465-9921-10-41
 25. Gibson PG, Simpson JL. *The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?* *Thorax* 2009; 64:728-735. doi:10.1136/thx.2008.108027
 26. P-R. Burgel, J-L. Paillasseur, D. Caillaud, et al. *Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses.* *European Respiratory Journal* 2010 36: 531-539; DOI: 10.1183/09031936.00175109
 27. Michael H Cho, George R Washko, Thomas J Hoffmann, et al. *Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation.* *Respiratory Research* 2010, 11:30 <http://respiratory-research.com/content/11/1/30>
 28. John R. Hurst, Jørgen Vestbo, Antonio Anzueto, et al. *Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* *N Engl J Med* 2010; 363:1128-38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
 29. Jo, KW. Ra, SW, Chae, E.J. et al. *Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly.* *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010; 14 (11): 1481-1488.
 30. Judith Garcia-Aymerich, Federico P Gómez, Marta Benet, et al. *Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes.* *Thorax* 2011; 66:430e437. doi:10.1136/thx.2010.154484
 31. Eduardo Márquez-Martín, Pilar Cejudo Ramos, José Luis López-Campos, et al. *Components of physical capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with phenotypic expression.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 105-112. doi: 10.2147/COPD.S16646
 32. Dongxing Zhao, Yumin Zhou, Changbin Jiang, et al. *Small airway disease: A different phenotype of early stage COPD associated with biomass smoke exposure.* *Respirology* (2018) 23, 198-205. <https://doi.org/10.1111/resp.13176>
 33. Fermont JM, Masconi Kl, Jensen Mt, et al. *Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis* *Thorax* 2019; 74:439-446.
 34. Celli BR, et al. *Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial* *BMJ Open Res* 2019; 6:e000431. doi:10.1136/bmjresp-2019-000431.
 35. Hiroshi Iwamoto, Jing Gao, Jukka Koskela, et al. *Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap.* *European Respiratory Journal* 2014 43: 421-429; DOI: 10.1183/09031936.00024313
 36. Yoshiaki Kitaguchi, Yoshimichi Komatsu, Keisaku Fujimoto, et al. *Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 283-289. doi: 10.2147/COPD.S30651

37. G W Chalmers, K J Macleod, S A Little, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–230.
38. Rekha Chaudhuri, Eric Livingston, Alex D. McMahon, et al. Cigarette Smoking Impairs the Therapeutic Response to Oral Corticosteroids in Chronic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308–1311.
39. Paul Albert, Alvar Agusti, Lisa Edwards, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701e708. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201458
40. Peter MA Calverley, Paul Albert, Paul P Walker. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 564-573. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70086-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70086-9)
41. Alvar Agusti, Lisa D. Edwards, Bartolomé Celli, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *European Respiratory Journal* 2013 42: 636-646; DOI: 10.1183/09031936.00195212
42. Agustí A. Predicting the future from the past. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601854
[<https://doi.org/10.1183/13993003.01854-2016>].
43. Zorica Lazic, Ivana Stankovic, Branislava Milenkovic, et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2021;16 643–654. <http://doi.org/10.2147/COPD.S300693>
44. Chee-shee Chai, Chong-Kin Iam, Yong-Kek Pang, et al. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study. *International Journal of COPD* 2019;14 565–573. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.s196109>
45. Aleksander Kania, Rafał Krenke, Krzysztof Kuziemski, et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 1613–1621. doi: 10.2147/COPD.S154716
46. Bernardino alcázar-navarrete, Juan antonio Trigueros, Juan antonio riesco, anna Campuzano, Josélin Pérez. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: “the esPral-es study” *International Journal of COPD* 2018;13 1115–1124. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S158031>
47. Alvar Agustí, Mona Bafadhel, Richard Beasley, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *European Respiratory Journal* 2017 50: 1701655; DOI: 10.1183/13993003.01655-2017
48. Myriam Calle Rubio, Ricard Casamor, Marc Miravittles, et al. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 2373–2383. doi: 10.2147/COPD.S137872
49. Mostafa Bakeer, Georg-Christian Funk, Arschang Valipour. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: imprint on pharmacological and non-pharmacological therapy. *Ann Transl Med.* 2020 Nov; 8(21): 1472. doi: 10.21037/atm-20-2219.
50. Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Calle, Joan B. Soriano. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *European Respiratory Journal* 2013 41: 1252-1256; DOI: 10.1183/09031936.00118912
51. José Luis Lopez-Campos, OrcID, Borja Ruiz-Duque, Laura Carrasco-Hernandez, Candelaria Caballero-Eraso. Integrating Comorbidities and Phenotype-Based Medicine in Patient-Centered Medicine in COPD. *J. Clin. Med.* 2020, 9(9), 2745; <https://doi.org/10.3390/jcm9092745>
52. Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, et al. Do COPD subtypes really exist? COPD heterogeneity and clustering in 10 independent cohorts. *Thorax* 2017; 72: 998–1006.
53. Alvar Agusti, Elisabeth Bel, Mike Thomas, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Journal* 2016 47: 410-419; DOI: 10.1183/13993003.01359-2015
54. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Janssens W, et al. A simple algorithm for the identification of clinical COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701034 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01034-2017>].
55. Burgel PR, Roche N, Paillasseur JL, et al. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *Eur Respir J* 2012; 40: 495–496.
56. Julio Hernández Vázquez,1 Ismael Ali García,1 Rodrigo Jiménez-García, et al. COPD phenotypes: differences in survival. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2245–2251. doi: 10.2147/COPD.S166163.