

8. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Farmakolojik Tedavi

Prof. Dr. Esra ERTAN YAZAR¹, Uzm. Dr. Mesut BAYRAKTAROĞLU²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Birçok kronik ve malign hastalıklarda mortalite oranları azalırken kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) mortalite oranları giderek artmaktadır ve 2030 yılında tüm dünyada ölüme yol açan hastalıklar arasında üçüncü sıraya yükselmesi beklenmektedir. Bu yükselişin önüne geçebilmek için hastalığı önleme konusunda daha fazla çabaya ihtiyaç olduğu aşikardır. Bunun yanı sıra farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin her hasta için bireysel olarak seçilmesi ve uygulanması KOA'da tedavi başarısını arttıracaktır. Bugün için farmakolojik tedavinin merkezinde uzun etkili inhaler bronkodilatörler yer almaktadır. Sık alevlenen hastalarda ise bazı fenotipik özelliklere göre antiinflamatuar ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Bu yazıda günümüzde stabil KOA'da farmakolojik tedavi seçeneklerini, başlangıç ve idame tedavisi önerilerini güncel literatür eşliğinde özetlemeyi amaçladık.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), her yıl akciğer kanseri ve HIV'in birlikte neden olduğundan daha fazla ölüme yol açmaktadır. 2016 yılında KOA'ya bağlı 3 milyon ölüm meydana gelmiştir (1). Birçok kronik ve malign hastalıklarda mortalite oranları azalırken KOA'da artarak devam etmesi kaygı vericidir. Bunun sebepleri arasında, hastalığı önleme konusundaki çabanın yeterli olmaması, tanıda gecikmeler, farmakolojik tedavi seçeneklerinin sınırlı olması ve klinik pratikte farmakolojik tedavinin bireysel olarak planlanmaması sayılabilir. Farklı tip alanlarında yeni ilaçların kullanıma girme olasılığını araştıran bir çalışmada, ne yazık ki solunum hastalıkları için bu olasılık kümülatif olarak %3 olup, en alt sırada yer almaktadır (2). Elimizde mevcut olan tedaviler ise hastaların bir bölümünde semptomları ve alevlenmeleri azaltırken bir bölümünde beklenen

etkiyi göstermemektedir. Daha da önemlisi KOA'nın seyri ve sonuçlarını değiştirme noktasında, yıllık FEV₁ kaybını ya da mortalite oranlarını azaltma gibi hedeflere henüz ulaşamamıştır. Sahada çalışan hekimlerin ve hastaların tedavi beklentilerini karşılamak için hastalığın patogenezi üzerine etkili, bu süreci tersine çevirebilecek ya da durdurabilecek yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda güncel literatür ışığında günümüzde KOA'nın farmakolojik tedavisinde kullanılan ajanları, hastalığın başlangıç ve idame tedavisi için sunulan önerileri özetledik.

KOA'IN TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Günümüzde KOA'nın tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanları; bronkodilatörler, glukokortikoidler, metilksantinler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, antibiyotikler ve mukolitikler olarak özetleyebiliriz.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021 raporuna göre KOAH tedavisinde kullanım onayı alan ve inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçlar Tablo 1'de, bunların dışında kalan sistemik yolla kullanılan ilaçlar da Tablo 2'de verildi (3).

Bronkodilatörler

Bronkodilatörler teorik olarak direkt havayolları üzerine etkili olmalarına rağmen, klinik pratikte amfizem fenotipi dahil KOAH'lı hastaların çoğu bronkodilatör tedaviden fayda görürler. Bugün için bronkodilatör ilaçlar KOAH tedavisinin köşe taşı olarak kabul edilmektedirler (4). Özellikle uzun etkili bronkodilatörler periferik havayollarında sıkışan havanın boşalmasını kolaylaştırarak, hiperinflasyonu azaltırlar ve solunum mekaniklerini iyileştirirler. Böylece akciğerlerde istenilen volüm azaltıcı etki farmakolojik olarak sağlanmış olur (5). Bronkodilatör ilaçları üç gruba ayırabiliriz. β_2 -agonistler, antikolinergikler ve bu iki grubun birleşik formları.

β_2 -agonistler: Proksimal hava yollarından, periferik hava yollarına doğru yoğunluğu giderek artan β_2 adrenerejik reseptörleri hedef alırlar. Bu reseptörler aracılığı ile adenil siklazı aktive ederek hava yolu düz kaslarının relaksasyonunu stimüle ederler. İn vitro koşullarda β_2 adrenerejik reseptörlerin, nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde de bulunduğu, antiinflamatuvar ve antifibrotik etki gösterdiği saptanmıştır. β_2 -agonistlerin bronkodilatör etkilerinin yanısıra, plazma eksüdasyonunu, kolinerjik nörotransmisyonu, mukosilyer klirensi, nötrofil işlevini ve bakteriyel aderansı azaltıcı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (6). Kısa (SABA) ve uzun etkili β_2 -agonistler (LABA) KOAH'ın tedavisinde kullanılmaktadır. Düzenli ya da lüzum halinde kullanılan SABA, FEV₁ ve dispneyi iyileştirir. Düzenli SABA kullanıldığında, lüzum halinde kullanılan SABA'nın fayda sağlamadığı, ancak düzenli kullanılan LABA'nın lüzum halinde SABA'nın ilave etkisini engellemediği gösterilmiştir (7). Uzun etkili β_2 -agonistler günde bir ya da iki kez kullanılırlar. Semptomları, akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirirler ve alevlenme oranlarını azaltırlar (8,9).

β_2 -agonistlerin birçok yan etkisi bildirilmiştir. Ancak inhaler kullanım, sistemik kullanıma göre güvenlidir. İstirahatte sinüs taşikardisi yapabilir ve duyarlı hastalarda kardiyak ritim bozukluğunu tetikleyebilir. Hipokalemi özellikle de tiazid grubu diüretikler ile kombine kullanıldığı zaman görülebilir. Titreme yaşlı hastalarda ve yüksek doz ya da sistemik kullanımda

daha sık rapor edilmiştir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında istirahat oksijen tüketimini arttırabilir, ancak bu metabolik etkilerin zaman içinde azaldığı gözlemlenmiştir (taşiflaksi). Hem SABA'lar hem de LABA'lar PaO₂'yi hafif düşürebilir ama bu etkinin klinik önemi belirsizdir (10). KOAH'da tek başına β_2 -agonistlerin kullanımı ile akciğer fonksiyonlarında kayıp ya da mortalitede artış arasında astımda olduğu gibi bir ilişki saptanmamıştır.

Antikolinergikler: Bronkomotor tonusun primer kontrolü asetilkolin (Ach) tarafından sağlanır. İnhaler iritanlar ya da inflamatuvar medyatörler havayollarındaki parasempatik sistemi tetiklerler. Asetilkolin hava yollarına salındığı zaman G-protein reseptörlerini (M1-M5) stimüle eder. Bu reseptörlerden sadece M1-M3 reseptörleri havayollarında farmakolojik öneme sahiptirler. M1 reseptörler parasempatik ganglionlarda bulunurlar, sinir iletimini kolaylaştırır ve Ach salınımını uyarırlar. M2 reseptörler postganglionik sinir uçlarında oto-reseptör gibi davranırlar ve Ach salınımını inhibe ederler. M3 reseptörler submukozal glandlarda ve havayolu vas-küler endotelyumunda bulunan dominant reseptörlerdir. Hava yolu düz kaslarında Ach salınımını uyarır ve bronkokonstruktör yanıtı aracılık ederler. İyi bir bronkodilatör etki gösterebilmeleri için LAMA'ların M1 ve M3 reseptörlere yüksek afinite ve uzun süre ile bağlanması, M2 reseptörden çabuk ayrılması gerekmektedir. Bronkodilatör etkilerinin yanı sıra mukus sekresyonunu baskılayıcı ve bakteriyel kolonizasyonu önleyici etkilere de sahiptirler (11).

Kısa etkili antikolinergiklerin (SAMA'lar) faydaları sınırlı olmakla birlikte KOAH'lı hastalarda semptomları ve FEV₁'i iyileştirdiği gösterilmiştir. SAMA + SABA'nın kombine kullanımı semptomları ve FEV₁'i iyileştirmede yalnız kullanımlarına göre daha üstün bulunmuştur (12). Uzun etkili antikolinergikler günde bir ya da iki kez inhalasyon ile kullanılmaktadır ve akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirdikleri ve aynı zamanda alevlenme oranlarını azalttıkları gösterilmiştir (13,14). Yapılan bir çalışmada tiotropiumun pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini arttırdığı tespit edilmiştir (15). Ancak tiotropiumun standart tedaviye eklenmesinin akciğer fonksiyonlarında yıllık kayıp üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (16). Öte yandan erken evre KOAH'da (hafif semptom yükü ve hafif/orta hava akımı kısıtlaması) tiotropiumun postbronkodilatör FEV₁ kaybını azalttığı, ancak prebronkodilatör FEV₁ üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (17). LAMA'lar alevlenmeyi azaltmada LABA'lar'a üstün-

Tablo 1. KOAH tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçlar.

İlaç Jenerik İsmi	İnhaler Tipi	Nebulize Form	Etki Süresi
β_2-agonistler			
Kısa etkililer			
Salbutamol (albuterol)	MDI, DPI	Var	4-6 saat
Terbutalin	DPI	Yok	4-6 saat
Levabuterol	MDI	Var	6-8 saat
Fenoterol	MDI	Var	4-6 saat
Uzun etkililer			
Salmeterol	MDI, DPI	Yok	12 saat
Formeterol	DPI	Var	12 saat
İndakaterol	DPI	Yok	24 saat
Olodaterol	SMI	Yok	24 saat
Arformoterol		Var	12 saat
Antikolinergikler			
Kısa etkililer			
İpratropium bromür	MDI	Var	6-8 saat
Oksitropium bromid	MDI		7-9 saat
Uzun etkililer			
Tiyotropiyum	DPI, SMI, MDI		24 saat
Glikopironyum bromür	DPI		12-24 saat
Glikopironyum		Var	12 saat
Umeklidinyum	DPI		24 saat
Aklidinyum bromid	DPI, MDI		12 saat
Revefenasin		Var	24 saat
Tek cihazda kısa etkili β_2-agonistler ve antikolinergik kombinasyonu			
Salbutamaol/ipratropium	MDI		6-8 saat
Tek cihazda uzun etkili β_2-agonistler ve antikolinergik kombinasyonu			
Formoterol/Aklidinyum	DPI		12 saat
Formoterol/Glikopironyum	MDI		12 saat
İndakaterol/Glikopironyum	DPI		12-24 saat
Vilanterol/Umeklidinyum	DPI		24 saat
Olodaterol/Tiyotropiyum	SMI		24 saat
Tek cihazda uzun etkili β_2-agonistler ve kortikosteroid kombinasyonu			
Salmeterol/Flutikazon	MDI, DPI		12 saat
Formoterol/Budesonid	MDI, DPI		12 saat
Formoterol/Beklometazon	MDI, DPI		12 saat
Formoterol/Mometazon	MDI		12 saat
Vilanterol/Flutikazon furoat	DPI		24 saat
Tek cihazda üçlü kombinasyon			
Flutikazon/Umeklidinyum/Vilanterol	DPI		24 saat
Beklometazon/Formoterol/Glikopironyum	MDI		12 saat

Tablo 2. KOAH tedavisinde sistemik yolla kullanılan ilaçlar.

Genel ilaç adı	İlaç formu	Etki süresi
Metilksantinler		
Aminofilin	Solüsyon	24 saat değişken
Teofilin	Hap	24 saat değişken
Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri		
Roflumilast	Hap	24 saat
Mukolitik ajanlar		
Erdostein	Hap	12 saat
Karbosistein	Hap	
Asetilsistein	Hap	
Makrolidler		
Azitromisin	Hap	24 saat

dür ve hastane gerektiren yatışları da azalmaktadır (18,19). Ancak LABA + LAMA kombinasyonları semptomları azaltma, FEV₁'i artırma ve alevlenmeleri azaltma bakımından tek başına kullanımlarına göre daha üstündür (20).

İnhale antikolinerjikler zayıf emilirler bu nedenle yan etkileri oldukça sınırlıdır. En sık karşılaşılan yan etki ağız kuruluğudur. Zaman zaman üriner yan etkiler ortaya çıkmasına rağmen bu konuda neden sonuç ilişkisini ispatlayan bir veri yoktur. İpratropium bromür kullanan bazı hastalarda ağızda acı veya metalik tat bildirilmiştir. Yine İpratropium bromür ile düzenli tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler olaylarda küçük bir artış rapor edilmiştir. Yüz maskesi ile antikolinerjik solüsyonların kullanımı özellikle solüsyonun direkt göz ile teması sonucu akut glokom atağına yol açabilmektedir (21). Tiotropiumun KOAH'lı hastalarda tedaviye eklenmesinin kardiyovasküler risk artışına yol açmadığı gibi 19545 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde tiotropium kullanan KOAH'lı hastalarda kalp krizi ve inme riskinin, kardiyovasküler ve total mortalite riskinin azaldığı saptanmıştır (22). Diğer antikolinerjiklerle ilgili güvenlik verileri tiotropiuma göre az olmakla beraber bu grup ilaçların da yan etkileri düşük ve genellikle benzerdir.

Uzun etkili bronkodilatörlerin kombinasyonu (dual bronkodilatörler): LABA + LAMA kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine gösterdiği sinerjistik etki ve hastalarda daha yüksek düzeyde etkinlik sağlaması çok sayıda LABA + LAMA kombinasyonunun geliştirilmesine yol açmıştır. Kombine bronkodilatörlerin küçük hava yollarına etkisi, LABA veya LAMA'nın tek başına gösterdiği etkiden daha fazladır (20). Çalışmalarda LABA + LAMA kombinasyonları-

nın, monokomponentlerine göre astilkolin salınımının azaltılması, cAMP konsantrasyonunda artış, küçük ve orta havayolu düz kas relaksasyonu, solunum fonksiyonlarında iyileşme ve kurtarıcı ilaç ihtiyacında azalma üzerine daha etkili olduğu bulunmuştur (23). Ancak LABA ve LAMA'nın bileşik uyumsuzluğu, farklı farmakokinetikleri ve farklı dağılım mekanizmaları, istenen düzeyde etkinin ortaya çıkmasına engel olabilir. Bu durum muskarinik antagonist ve β_2 -agonistlerin biyoreaktivitesine sahip tek bir molekülün (MABA) geliştirilmesini gündeme getirmiştir. GSK961081, sınıfında ilk inhale MABA, yeni bifonksiyonel tek molekül, M1, M2, M3 ve M4 reseptörlere yüksek afinite, M5 reseptörlere orta afinite ve β_2 adreno reseptörlere yüksek bağlanma afinitesine sahiptir (24). Navafenterol (AZD8871) bir diğer MABA molekülüdür. Faz 1 çalışmasında, navafenterolün 24 saat boyunca sürekli bronkodilatasyon sağladığı ve yan etkiler bakımından güvenli olduğu rapor edilmiştir (25). Muskarinik antagonizm ve β_2 -agonizm kombinasyonu, teorik olarak β_2 adreno reseptörlerin down regülasyonuna ve muskarinik asetilkolin reseptörlerinin upregülasyonuna yol açabilir. Kronik β -agonist aktivasyonu ile β_2 adreno reseptör işlevi ve düzenlemesi değiştirilebilir. Bu durum KOAH hastalarında akut bir bronkokonstrüksiyon geliştiğinde MABA'ların düşük reversibilite riskini artırabileceği endişesini beraberinde getirmektedir (26). Bununla birlikte, hastalar düzenli olarak dual bronkodilatörler ile tedavi edilirken ilacın kesilmesi ya da atlanması durumunda bronkokonstrüksiyon geliştiğini doğrulayan literatürde hiçbir veriye rastlanmamaktadır.

Metilksantinler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında orta derecede bronkodilatör etki gösterirler ve aynı zamanda düşük serum düzeylerinde anti-

inflamatuvar etkiye sahiptirler. Etki mekanizmaları çok geniş bir yelpaze gösterir; nonselektif fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonu, adenosin reseptör antagonizması, IL-10 salınımını azaltması, katekolamin sentezinin uyarılması, çeşitli mediatörlerin (TNF- α , prostoglandinler gibi) inhibisyonu, intraselüler Ca salınımının inhibisyonu, nükleer faktör kappa B inhibisyonu, apoptozisin ve histondeasetilaz (HDAC) aktivitesinin arttırılması. Bu patofizyolojik etkilerin kliniğe yansması, orta dereceli bronkodilatör ve antiinflamatuvar etki, solunum kas gücünde artma, pulmoner damar direncinde azalma, kardiyak out-putda artma, solunum merkezi stimülasyonu, glomerüler filtrasyon hızında artma olarak sıralanabilir (27,28).

KOAH'da teofilinin etkisi ispatlanmış olsa da, fayda/zarar oranının düşük olması, yaygın yan etkiler, nonselektif etki, ilaç etkileşimleri tedavide kullanımını sınırlamaktadır. Bronkodilatatör etkisi yüksek dozlarda ortaya çıktığı ve bu dozlarda yan etkileri arttığı için, son yıllarda düşük dozda antiinflamatuvar etkisi ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Özellikle steroide dirençli ve sık alevlenen hastalarda, hastalığın progresyonunu değiştirebileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Düşük doz teofilinin alevlenme üzerine etkisini inceleyen iki büyük randomize kontrollü (RCT) çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri TWICS (theophylline with inhaled corticosteroids) çalışmasıdır. İnhaled kortikosteroidlerle tedavi edilen, alevlenme riski yüksek olan KOAH'lı erişkinlerde, düşük doz teofilinin tedaviye eklenmesinin plaseboya kıyasla bir yıllık takipte KOAH alevlenmelerini azaltmadığı bildirilmiştir (29). Bir diğeri geçtiğimiz yıl yayınlanan TASCs (Theophylline And Steroids in COPD Study) çalışmasıdır ve düşük doz teofilinin (100 mg), düşük doz oral prednizona (5 mg) eklenmesinin 48 haftalık takipte alevlenmeler üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalar bu çalışmada teofilin + prednizon, teofilin + plasebo ve plasebo + plasebo olmak üzere üç kola ayrılarak takip edilmiştir. Sonuç olarak teofilinin tek başına veya prednizon ile kombine edildiğinde, plaseboya kıyasla alevlenme oranlarını veya klinik olarak önemli ikincil sonlanım noktalarını (FEV₁, SGRQ ve COPD Assessment Test-CAT) iyileştirmede rapor edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, sık atak geçiren inhale ya da düşük doz sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda tedaviye düşük doz teofilin eklenmesinin alevlenmeleri azaltma bakımından bir faydasının olmadığını göstermiştir (30).

Teofilinin yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve klirensini etkileyen faktörler Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Teofilinin yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve klirensini etkileyen faktörler.

Teofilinin yan etkileri
<ul style="list-style-type: none"> • Ventriküler ve atrial aritmiler • GİS yan etkileri <ul style="list-style-type: none"> - İştasızlık - Bulantı - Kusma - Gastroözafagiyal reflü
Santral sinir sistemi
<ul style="list-style-type: none"> - Baş ağrısı - Uykusuzluk - İrritasyon - Konvülzyon
İlaç etkileşimleri
<ul style="list-style-type: none"> • Digoksin • Kumadin • Simetidin • Eritromisin • Rifampisin
Klirensini etkileyen faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Sigara kullanımı • Alkol • Kalp yetmezliği

Inhale Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidlerin (ICS) antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı KOAH tedavisinde kullanılabileceği, hücresel düzeyde gösterdiği antiinflamatuvar etkilerin klinik faydaya dönüşebileceği düşünülmüştür. Kortikosteroidler eozinofil, mast hücreleri, dentritik hücreler gibi inflamatuvar hücrelerin sayılarını ve sitokin salınımını azaltırlar. Yapısal hücrelerden olan epitelyal hücrelerden sitokin ve mediatörlerin salınımını, endotelial hücrelerden kaçağı ve mukus glandlardan mukus sekresyonunu azaltırlar. Ayrıca, hava yolu düz kas hücrelerinde β_2 reseptörleri arttırırken, sitokinleri azaltırlar (31). Ancak hücresel düzeyde gösterilen etkiler her zaman kliniğe yansımamaktadır ve KOAH'lı hastaların bir bölümü ICS'lere yanıt vermemektedir. İnhaler kortikosteroidlere duyarlı (naive) grubun bazı parametrelerle önceden tespit edilmesi hem ICS'den daha fazla faydalanılmasını hem de gereksiz yan etki maruziyetini önleyecektir. Sık alevlenen KOAH hastalarında, yıllık hızlı FEV₁

kaybının, hava yolu aşırı duyarlılığının, kan ya da balgam eozinofilisinin olmasının ICS yanıtını arttırılabileceği düşünülmektedir (32). Periferik kan eozinofil sayısının ICS yanıtı üzerine etkisi ile ilgili yayınların artması, GOLD 2019 raporunda farmakolojik tedavi seçiminde eozinofilin bir biyobelirteç olarak kullanılması önerisini beraberinde getirmiştir (33). Eozinofil sayısı ICS yanıtını değerlendirmede, klinik olarak alevlenme riski (bir önceki yıl iki alevlenme ya da hastane yatışı gerektiren bir alevlenme) ile beraber kullanılmalıdır. İnhaler kortikosteroidlere yanıtı etkileyen faktörlerden bir diğeri sigara kullanımınıdır. KOAH'ı olan hem aktif sigara içen hem de sigarayı bırakmış hastalar akciğer fonksiyonları ve alevlenme oranları açısından ICS kullanımından yarar sağlarlar ancak bu yarar ağır veya aktif içicilerde hafif ya da eski içicilere göre daha azdır (34). Başlangıç tedavisi olarak ICS'li rejimleri başlarken göz önünde bulundurulması gereken faktörler Şekil 1'de gösterildi (33).

KOAH'ın tedavisinde tek başına ICS kullanımının akciğer fonksiyonlarındaki azalma ya da mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte TORCH çalışmasında sadece flutikazon propiyonat kullanan hastalarda, plaseboya ve salmeterol + flutikazona göre artmış mortalite oranları saptanmıştır (34). Yakın zamanda yayınlanan SUMMIT çalışmasında ise tek başına flutikazon furoat ile tedavi edilen KOAH hastalarında mortalitede artış gözlemlenmediği rapor edilmiştir (35).

Sık alevlenen orta ve ağır KOAH hastalarında ICS + LABA kombinasyonunun akciğer fonksiyonlarını, sağlık durumunu ve alevlenme oranlarını iyileştirmede tek başına kullanılmalarına göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak kinik çalışmalar bu kom-

binasyonun sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisini gösterememiştir (34,35).

Özellikle dual tedaviye rağmen semptomları ve/veya alevlenmeleri devam eden hastalarda ICS + LABA + LAMA (triple) kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. Triple (üçlü) tedavi, akciğer fonksiyonlarını, hastanın rapor ettiği sonuçları ve alevlenme oranlarına sadece LAMA, LABA + LAMA ve LABA + ICS'ye göre daha fazla iyileştirdiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (36-38). Triple tedavinin sık atak öyküsü olan hastalarda, ICS içermeyen rejimlere göre mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığına işaret eden çalışmaların yanı sıra (39), IMPACT ve ETHOS çalışmalarında, bir yıllık takibin sonunda fiks-doza triple tedavinin, dual bronkodilatörlere (LABA + LAMA) göre mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (40,41). Ancak her iki çalışmada da triple tedavinin mortalite bakımından LABA + ICS'ye üstünlüğü gösterilememiştir.

İnhale kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımı bir takım yan etkilerle ilişkili bulunmuştur. Bu yan etkiler orofaringeal kandidiazis, kolay morarma, pnömoni, mikobakteriyal infeksiyonlar, osteoporoz ve kemik kırıkları, katarakt, glökom, diyabet başlangıcı ve ilerlemesi olarak özetlenebilir. İnhaler kortikosteroidlerin kullanımına bağlı artmış pnömoni riski randomize kontrollü çalışmalarda (RKT) da gösterilmiştir. Pnömoni gelişme riski ile ilişkili faktörler arasında; aktif sigara içimi, ≥ 55 yaş, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan eozinofil ($\leq 2\%$) düzeyi, ağır hava akımı kısıtlaması ve sık alevlenme yer almaktadır (42,43).

Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında steroid direncinin önemli bir tedavi sorunu olması, yeni nonsteroidal ajanları antiinflamatuvar tedavinin odağı haline

Şekil 1. KOAH'da başlangıç tedavisi olarak ICS'li rejimleri tercih ederken göz önünde bulundurulması gereken faktörler.

GÜÇLÜ DESTEK	KULLANMAYI DEĞERLENDİR	KULLANMAKTAN KAÇIN
Yatış gerektiren alevlenme öyküsü		Tekrarlayan pnömoni
≥ 2 orta alevlenme	1 orta alevlenme	
Kan eozinofili sayısı ≥ 300	Kan eozinofil sayısı 100-300	Kan eozinofil sayısı < 100
Astım öyküsü veya birlikteliği		Mikobakteriyal infeksiyon öyküsü

GOLD 2019 Raporu'ndan alındı.

getirmiştir. Selektif fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörleri; roflumilast, cilomilast, piclamilast bu ilaçların başında gelmektedirler. İnflamatuvar hücrelerden sitokin ve medyatör salınımını inhibe ederek, inflamatuvar hücrelerin apoptozisini destekleyerek, nötrofil kemotaksisini ve göçünü inhibe ederek etki gösterirler. Selektif fosfodiesteraz 4'ler ile sağlanan bu etki PDE3 inhibitörleri veya teofilin ile gözlemlenmez. İn vitro ve hayvan çalışmalarında PDE4 inhibitörlerinin fibroblastik aktiviteyi inhibe edebileceği ve böylece hava yolları ve akciğer parankimindeki progresif fibrozisi önleyebileceği saptanmıştır (44).

PDE enzimlerinden PDE4 ve PDE5 izoformları solunum hastalıkları bakımından en önemlileridir. Gen kodlamasına göre PDE4; 4A, 4B, 4C ve 4D olarak kodlanır. PDE4B'nin inhibisyonu bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkiye yol açar (45). PDE4 enzim inhibitörleri arasında roflumilast dünyada en yaygın kullanılanıdır ve cAMPnin, PDE enzimleri ile hızla hidrolize olmasını engeller. Roflumilast havayolu epitel hücreleri üzerinde TNF- α salınımını süprese eder, siliyer fonksiyonu ve mukus klirensini iyileştirebilir ve mukus hipersekresyonunu azaltabilir. Bu olası etkileri kronik bronşit subgrubunda daha etkili olmasının nedeni olabilir. Roflumilast formeterol ve indikaterol gibi uzun etkili inhalerler ile sinerjistik etki gösterir. PDE4 inhibitörlerinin kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri ksantin derivelere farklıdır. Roflumilast ve teofilinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Ksantinler roflumilastın serum düzeyini arttırmırlar (46,47).

İnhaler ilaçlarla kıyaslandığında PDE4 inhibitörleri daha fazla yan etkiye sahiptirler. En sık rastlanan yan etkiler arasında bulantı, ishal, karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, uyku bozukluğu ve baş ağrısı gelir. Yan etkiler tedavinin erken döneminde ortaya çıkar, geri dönüşümlüdür ve tedaviye devam edildiğinde zaman içinde azalır. Roflumilasta bağlı ortalama kilo kaybı iki kilogram olarak bildirilmiş olup yine de kullanımı sırasında kilo takibi önerilmektedir. Düşük kilolu hastalarda ve depresif bozukluğu olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır (48).

Mukoaktif Ajanlar

KOAH'lı hastalarda, mukus hipersekresyonu ile mortalitede artış, yıllık FEV₁ kaybında hızlanma ve hospitalizasyon riskinde artış ilişkili bulunmuştur. Mukoaktif ajanlar, mukus üretimini, mukus sekresyonunu, mukus kompozisyonunu ve mukusun mukosilyer epitel ile etkileşimini modifiye edebilme özelliğine sahip ilaçlardır. Bu grup ilaçlar arasında

yer alan N-asetilsistein (NAC), erdostein ve karbo-sisteinin mukoaktif etkilerinin yanı sıra antioksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri olabilir. N-asetilsisteinin antioksidan etkisi (1200 mg ve \uparrow) yüksek dozlarda ortaya çıkar. Eş zamanlı ICS kullanımı NAC'ın etkinliğini azaltabilir bu nedenle bronkodilatör tedaviye rağmen sık atak geçiren ve ICS kullanmayan hastalarda tedaviye eklenebilir. KOAH'da alevlenmeleri azalttığı ve sağlık durumunu iyileştirdiği rapor edilmiştir (49,50). Ancak çalışmalarda hasta seçiminin değişkenlik göstermesi, kullanılan mukolitik ve dozlarındaki farklılıklar, beraberinde kullanılan ilaçlardaki değişkenlik sonuçları etkilemektedir. Bu ilaç grubunun hedef hasta kitlesini belirlemek için daha büyük ve homojen hasta gruplarını içeren gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antibiyotikler

İnfeksiyonların ve alevlenmelerin yoğun olduğu KOAH hastalarında özellikle makrolid grubu antibiyotiklerin antiinflamatuvar etkilerinden de faydalanmak amacı ile kış aylarında periyodik kullanımının beş yıllık takipte alevlenmeler üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak sonraki çalışmalarda bir yıl süreyle antibiyotikler düzenli kullanıldığında KOAH akut alevlenmeleri azaltabileceği gözlemlenmiştir. Azitromisin her gün 250 mg ya da haftada üç gün 500mg ve eritromisin günde iki kez 250 mg olarak bir yıl boyunca verildiğinde alevlenme riskini azalttığı rapor edilmiştir. Faydalı bulunduğu takdirde makrolidlerin bir yıldan daha uzun süre kullanımı ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışması bulunmamaktadır. Sigara içen KOAH'lılarda etkinliği düşük olduğu için, standart tedaviye rağmen sık alevlenen ve sigarayı bırakmış olan hastalara önerilir. Uzun dönem azitromisin kullanımının antibiyotik direncine, işitme kaybına ve QT uzamasına yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle azitromisin başlamadan önce hastanın elektrokardiyogramının ve işitme testinin yapılması ve gerekli görüldüğünde tekrar edilmesi uygundur (51).

Diğer farmakolojik tedaviler: GOLD 2021 raporunda geçmiş yıllardaki raporlar ile benzer önerilerde bulundu. Bu öneriler Tablo 4'te özetlendi (3).

STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Stabil KOAH'da tedavinin ana hedefleri arasında, semptomların ve gelecek risklerin azaltılması yer almaktadır. Bu nedenle hastanın semptomlarının ve gelecek alevlenme riskinin değerlendirilmesi bugün için farmakolojik tedavi kararının esasını oluşturmaktadır. Evaluation of COPD Longitudinally to

Tablo 4. Stabil KOAH'da diğer tedavi seçenekleri.

Alfa-1 Antitripsin Tedavisi
Uygun hasta seçiminde intravenöz tedavi amfizem progresyonunu yavaşlatabilir (kanıt B)
Öksürük Kesiciler
Olumlu etkileri olduğuna dair net bir kanıt yoktur bu nedenle önerilmemektedir (kanıt C)
Vazodilatörler
Sonuçları iyileştirmedikleri gibi oksijenizasyonu bozabilirler (kanıt B)
Kaynak: GOLD 2021 raporu.

Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPS) çalışmasında gelecek alevlenme riski için en önemli göstergenin bir önceki yıl geçirilen alevlenmeler olduğu gösterilmiştir (52). GOLD 2017 raporunda farmakolojik tedavi kararının hastaların semptomlarına ve bir önceki yıl alevlenme sayılarına göre verilmesi ve FEV₁'in farmakolojik tedavi kararında kullanılmaması önerisi getirilmiştir (53). GOLD 2019 raporunda ise farmakolojik tedavi kararında ilk defa bir biyobelirteç olarak eosinofil sayısının kullanılması gündeme gelmiştir. Ayrıca, yine ilk defa başlangıç tedavi önerilerinin yanı sıra (Şekil 2), alevlenme ve semptom durumuna göre takip tedavi algoritmasının kullanılması önerisi getirilmiştir (Şekil 3).

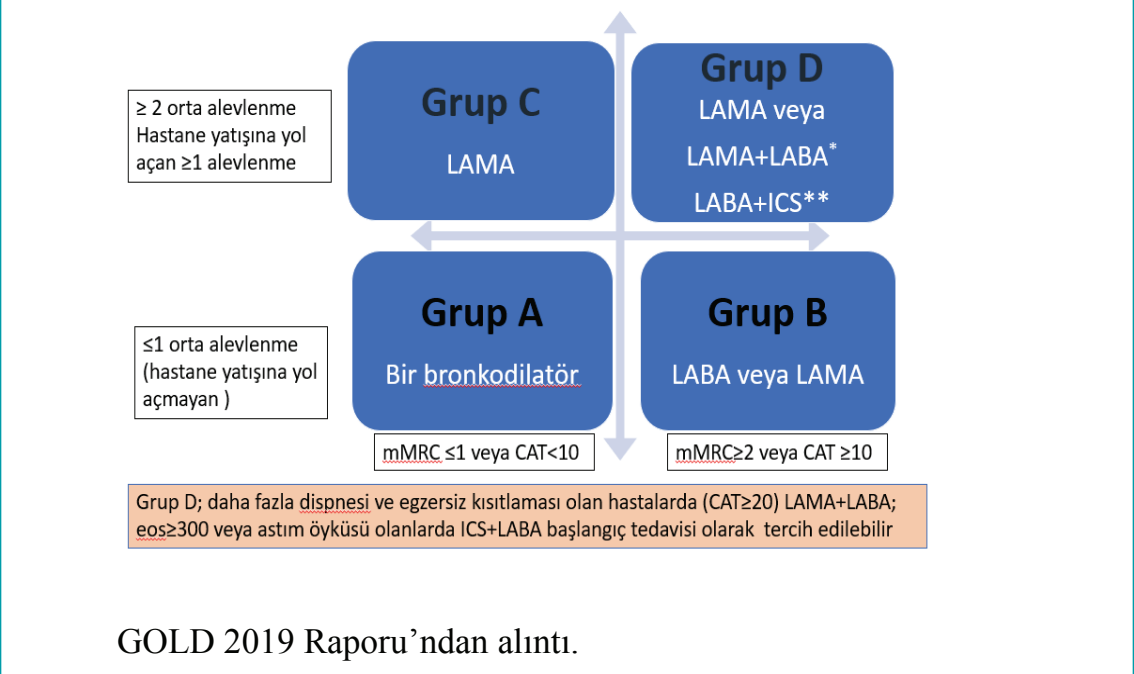
Stabil KOAH Başlangıç Tedavisi

Stabil KOAH'da farmakolojik tedavi önerileri GOLD 2021 raporuna göre verildi (3).

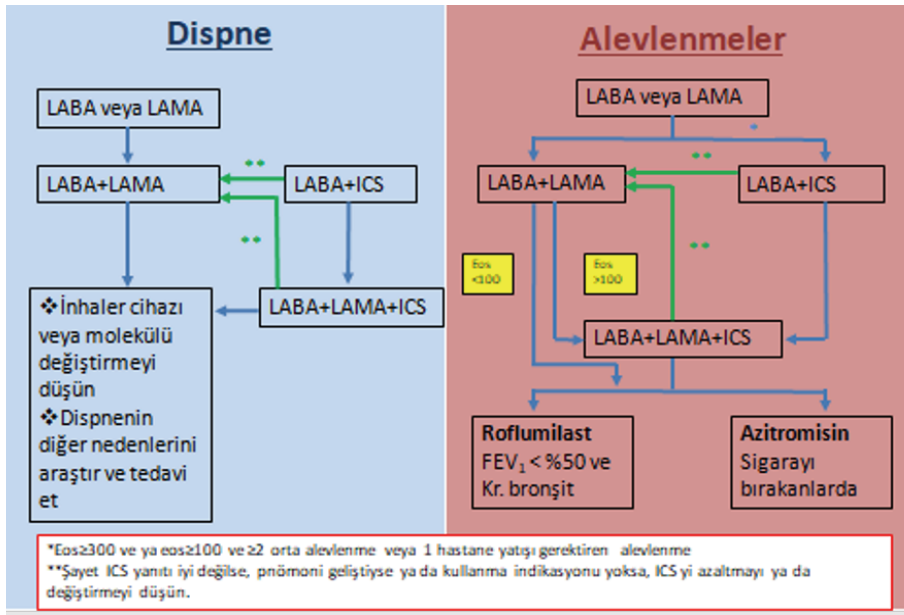
Grup A: Bu grup semptom skoru ve alevlenme riski düşük olan hastalardan oluşmaktadır. Aralıklı şikayetleri olan hastalarda ihtiyaç halinde kullanılmak üzere kısa etkili bir bronkodilatör başlanabilir. Bundan fayda görür ise devam edilir görmezse diğer grup bronkodilatör ya da kısa etkili bronkodilatörlerin kombibasyonları tercih edilebilir. Semptomları hafif olmakla beraber sürekli olan hastalarda uzun etkili bir bronkodilatör tercih edilebilir ve fayda görürse ilaca devam edilebilir.

Grup B: Bu grup semptom skoru yüksek ve alevlenme riski düşük olan hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalara uzun etkili bir bronkodilatör ilacın başlanması önerilir. Semptomları gidermek bakımından LABA ya da LAMA tercih edilebilir birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Eğer hastaların semptom skoru çok yüksek ise dual bronkodilatörlerle tedaviye başlanması önerilir.

Grup C: Bu grup semptom skoru düşük ancak alevlenme riski yüksek olan hastalardan oluşmaktadır. Alevlenmeleri önleme bakımından LAMA'ların LABA'lara üstün olması nedeniyle başlangıç tedavisinde LAMA önerilir.

Şekil 2. KOAH'da başlangıç tedavisi önerileri.

Şekil 3. KOAH'da takip tedavisi önerileri.



GOLD 2019 Raporu'ndan alıntı.

Grup D: Bu grup semptom skoru ve alevlenme riski yüksek olan hastalardan oluşmaktadır. Tek başına LAMA önerilse de bu hastalarda çoğu zaman dual ya da triple tedavi gerekmektedir. Özellikle dispnesi ve efor kısıtlaması ön planda olan (CAT > 20) hastalarda LABA + LAMA kombinasyonu önerilirken, periferik kan eozinofil sayısı 300'ün üzerinde olan veya astım hikayesi ya da birlikteliği olan hastalarda ICS'li rejimler başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir.

Stabil KOAH'da Takip Tedavisi

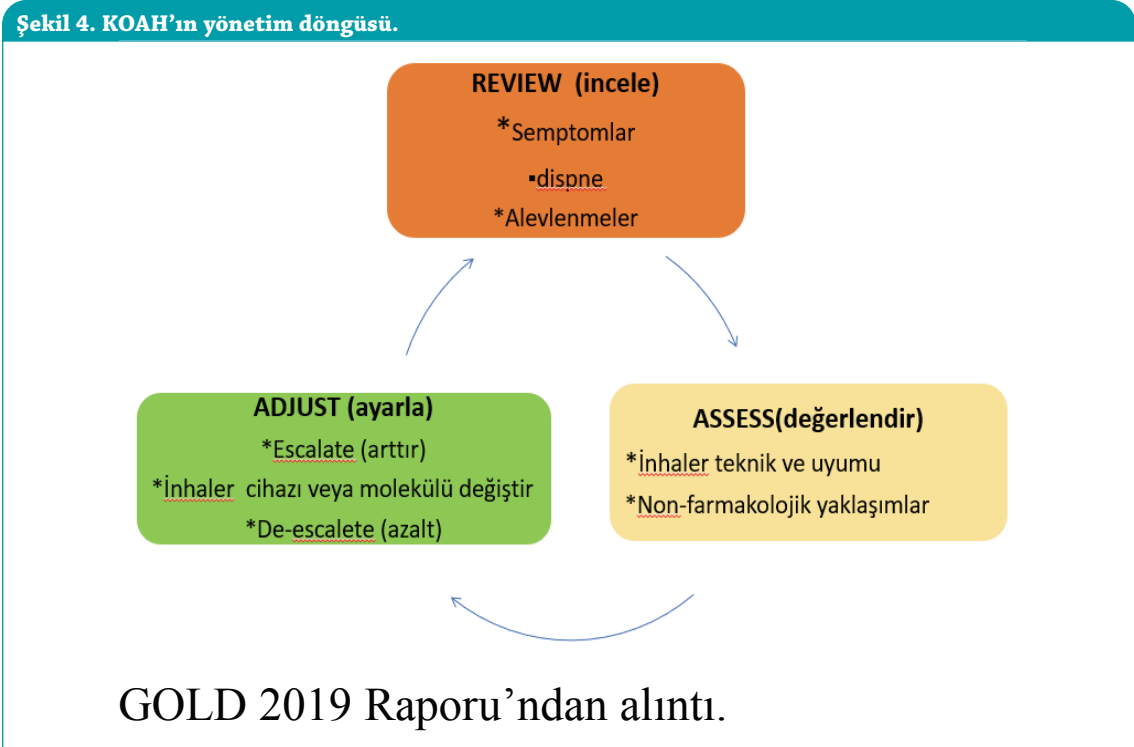
GOLD 2019 raporunda farmakolojik tedavi başlanan hastaların takibinde bir yönetim döngüsü önerisini getirmiştir (Şekil 4).

Her vizitede hastaların semptomlarının özellikle nefes darlığı derecesinin ve alevlenmelerinin sorgulanması gerekmektedir. Başlangıç tedavisine yanıt uygun ise, takipte aynı tedaviye devam edilmesi önerilir. Ancak yanıt yok ya da kısmi ise öncelikle inhaler ilaç uyumu ve cihaz kullanımı kontrol edilmelidir. Hatalı kullanım varsa tekrar eğitim verilmeli eğitime rağmen hata düzeltilemiyorsa cihaz değiştirilmelidir. İnhaler ilaç ve cihazını doğru kullanmasına rağmen şikayetleri devam eden hastalarda cihaz ve/veya ajan değişikliği denenebilir. Tedavi yanıtı yeterli olmayan her hasta başta pulmoner rehabilitasyon olmak üzere non-farmakolojik tedavi yaklaşımları bakımından da değerlendirilmelidir. Mevcut farmakolojik tedaviye

rağmen takipte devam eden ve hastada hakim olan tedavi edilebilir özellik dispne ise, hastanın mevcut tedavisini dispne algoritmasında uygun kutucuğa yerleştirip gösterge takip edilerek tedavi değişikliği yapılabilir. Aynı şekilde takipte alevlenme ya da alevlenme ve dispne devam ediyorsa, hastanın mevcut tedavisi alevlenme algoritmasında uygun kutucuğa yerleştirilip göstergeler takip edilmelidir (Resim 3). Takip tedavisinde öneriler KOAH kategorilerinden (A-D) bağımsız olarak yapılmıştır (33).

Takipte tedavi azaltma: Stabil KOAH'da takip sırasında hastanın fayda görmediği ya da artık ihtiyaç duymadığı bir ilacı tedaviden geri çekilebilir. Bu konudaki çalışmalar daha çok ICS'yi tedaviden geri çekme ile ilgilidir ve sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Bazı çalışmalarda ICS'nin tedaviden çekilmesinin FEV₁'de hafif bir düşmeye, semptomlarda ve alevlenmelerde bir artışa yol açabileceğine işaret ederken bazı çalışmalarda böyle bir etki gözlemlenmemiştir. Stabil dönemde periferik eozinofil sayısı yüksek olanlarda ICS'nin tedaviden çekilmesinin daha fazla olumsuz etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Sık alevlenmeyen hastalarda bile periferik kan eozinofil sayısı 300'ün üzerindeyse triple tedaviden ICS'nin geri çekilmesinin alevlenmelerde artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle ICS'nin yakın takip ile azaltılarak tedaviden geri çekilmesi hastalar için daha güvenli görünmektedir (54-56).

Şekil 4. KOAH'ın yönetim döngüsü.

**KAYNAKLAR**

- World Health Organization. Global health estimates 2016. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd> (Accessed November 2018).
- Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&D cost of a new medicine. London, Office of Health Economics. December 2012;1-102.
- 2021 GOLD reports.
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul;64(3):450-504.
- Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2010; 27: 150-9.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1631-6.
- Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med.* 2013 Jun;107(6):848-53.
- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 15;(10):CD010177.
- Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 10;1(1):CD010139.
- Albuterol sulfate tablet [prescribing information]. Pennington, NJ: Zydus Pharmaceuticals USA Inc; July 2019.
- Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993; 52: 521.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171.
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141:745.
- Esten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(1):127-36.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
- Zhou Y, Zhong NS, Li X et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:923-935.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1093-1103.
- Hodder R. Tiotropium is superior to salmeterol in reducing frequency of exacerbations: but the effect of adding tiotro-

- pium to the combination of inhaled corticosteroid and long-acting β (2)-agonist remains unclear. *Evid Based Med* 2012; 17: 93-5.
20. Cazzola M, Page C. Long-acting bronchodilators in COPD: where are we now and where are we going? *Breathe* 2014 10: 110-120.
 21. Mann KV, Leon AL, Tietze KJ. Use of ipratropium bromide in obstructive lung disease. *Clin Pharm*. 1988 Sep;7(9):670-80.
 22. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703.
 23. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):214-22.
 24. Bateman ED, Kornmann O, Ambery C, Norris V. Pharmacodynamics of GSK961081, a bi-functional molecule, in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 581-7.
 25. Balaguer V, Albayaty M, Jimenez E, et al. Navafenterol (AZD8871) in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple ascending doses of this novel inhaled, long-acting, dual-pharmacology bronchodilator, in two phase I, randomised, single-blind, placebo-controlled studies. *Respir Res*. 2020 Sep 9;21(Suppl 1):212. doi: 10.1186/s12931-020-01474-1.
 26. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-50.
 27. Culpitt SV, De Matos C, Russell RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 15;165(10):1371-6.
 28. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005 Feb;99(2):135-44.
 29. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1548-1559.
 30. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2021 Jun 10;57(6):2003338.
 31. Barnes PJ. *Inhaled Corticosteroids*. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Mar 8;3(3):514-540.
 32. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK, ve ark. Addition of inhaled corticosteroid on combined bronchodilator therapy in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(6):422-6
 33. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5).
 34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
 35. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1817-26.
 36. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.
 37. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.
 38. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1671-1680.
 39. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2018 Dec 13;52(6):1801230.
 40. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1508-1516.
 41. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):35-48.
 42. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014 Dec 31;8:59-65.
 43. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018 Dec 13;52(6):1801219.
 44. Jones NA, Boswell-Smith V, Lever R, Page CP. The effect of selective phosphodiesterase isoenzyme inhibition on neutrophil function in vitro. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(2):93-101.
 45. Halpin DM. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):543-61.
 46. Kawamatawong T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases. *J Thorac Dis*. 2017 Apr;9(4):1144-1154.
 47. Böhmer G, Gleiter CH, Hünemeyer A, et al. Study investigating pharmacokinetic interaction between theophylline and roflumilast in healthy adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul;49(7):451-60.
 48. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 4;(11):CD002309.
 49. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):249-56.
 50. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 29;(7):CD001287.
 51. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 28;(11):CD009764.

52. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):869-73.
53. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1;195(5):557-582.
54. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1285-94.
55. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 329-339.
56. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):390-8.