

## 5. Astım-KOAH Overlap

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

### ÖZET

*Astım ve KOAH özelliklerini birlikte taşıyan hastalar klinik pratikte sıkça karşımıza çıkmaktadır. Astım-KOAH overlap (AKO) terimi her iki hastalığa ait özelliklere sahip hastaları ifade eder. AKO tanımında çeşitli kriterler kullanılmaktadır. AKO hastaları sadece astım ya da KOAH olan hastalara göre daha sık ve ciddi alevlenme geçirir ve daha kötü klinik sonuçlara sahiptir. Tedavi stratejileri, bronkodilatör ilaçlardan monoklonal antikorlara kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Bu derlemede, bu hastalığı tanımlamada kullanılan en son kılavuzlar, klinik özellikler ve tedavi stratejileri sunulmuştur.*

### GİRİŞ

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) Dünya'da 500 milyondan fazla insanı etkileyen, ciddi morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarına neden olan en yaygın görülen kronik hava yolu hastalıklarından (1,2). Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir, KOAH ise kronik hava yolu inflamasyonu ve persistan semptomlar ile seyredir (3,4). Bazen bu iki hastalık aynı hastada bir arada bulunmakta ve Astım-KOAH Overlap (ACO) adını almaktadır (1-4). AKO hastaları klinik pratikte sıkça karşımıza çıkmaktadır ve bu hastalar daha sık ve ciddi atak geçirmeye yatkındır (5). Örneğin; KOAH özelliklerini beraberinde taşıyan bir astım hastası irreversibl hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle ciddi hipoksiye yatkındır ve amfizematöz değişikliklerden dolayı difüzyon kapasitesi azalmıştır (5). Astım özelliklerini taşıyan bir KOAH hastası da sadece egzersiz dispnesi değil gece ve sabaha karşı olan paroksizmal wheezing ve dispne tarifleyebilir (5). Bu yüzden AKO hastaları bu hastalıklardan birini tek başına taşıyan hastalara göre daha çok solunumsal semptom, yaşam kalitesinde bozulma, daha fazla hastane yatışı ve atak riskine sahiptir (1,5-8). Klasik olarak KOAH ta kulla-

nılan LAMA'ların astımda da kullanıma girmesi, yine astımda kullanılan biyolojik tedavilerin overlap hastalarda kullanılabilir olması AKO için yeni araştırma ve kılavuzların gelişmesine olanak sağlamıştır (1,9).

### TANIM

Global Initiative for Asthma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), klinik özellikleri hem astım hem KOAH barındıran persistan hava akımı kısıtlanması ile karakterize hastaları Astım-KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlamıştır (3,4). Farklı klinik fenotipleri içeren klinik bir tanımlama olduğu tek bir hastalığı ifade etmediği vurgulanmıştır. Daha önce Astım-KOAH Overlap Sendrom (AKOS) olarak bilinen tanımlama 2017'de GINA tarafından tek bir hastalık izlenimi verdiği gerekçesiyle bırakılmış ve bunun yerine AKO'nun kullanılması daha uygun olacağı bildirilmiştir (10). GINA 2019 raporunda astım, KOAH ve AKO ile uyumlu özellikler Tablo 1'de verilmiştir (4).

İlk kez 1987 de Burrows ve ark. tarafından astım ve KOAH özelliklerini taşıyan hastalar için "astmatiform bronşit" tanımlaması yapılmıştır (11). Günümüze dek astım-KOAH birlikteliği tartışılmış çeşitli kaynaklara

**Tablo 1. GINA Astım, KOAH ve AKO özellikleri.**

	<b>Astım</b>	<b>KOAH</b>	<b>AKO</b>
Başlangıç yaşı	Genellikle çocukluk dönemi	> 40 yaş	≥ 40 yaş fakat çocuk ve erken yetişkin dönemde semptom olabilir
Semptomların paterni	Semptomlar zaman içinde değişkenlik gösterir (egzersiz, emosyonel durum, gülme, tozlar ve alerjenler tetikler)	Kronik devam eden semptomlar, özellikle egzersiz sırasında, daha iyi ve daha kötü günler olur	persistan solunumsal semptomlar ve egzersiz dispnesi fakat değişkenlik ön planda
Solunum fonksiyonları	Değişken hava akımı kısıtlanması, BD reverzibilite, BHR	FEV <sub>1</sub> tedavi ile iyileşebilir, ancak postbronkodilatör FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7	Tam reverzibl olmayan hava akımı kısıtlanması fakat zaman içinde değişkenlik
Semptomlar arası solunum fonksiyonları	Semptomlar arasında normal olabilir	Persistan hava akımı kısıtlanması	Persistan hava akımı kısıtlanması
Öykü	Çoğu hastada alerji ve çocukluk çağında astım ya da ailede astım öyküsü	Toksik partikül ve gazlara maruziyet (temelde sigara ve biomas kullanımı)	Sıklıkla doktor tanımlı astım (alerji, ailede astım ve/veya toksik gazlara maruziyet)
Klinik seyir	Sıklıkla kendiliğinden veya tedavi ile iyileşme fakat fiks hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir	Tedaviye rağmen yıllar içinde yavaş ve progresif seyir	Semptomlar kısmen tedavi ile azalır, genellikle progresif, tedavi ihtiyacı fazla
Akciğer grafi	Genellikle normal	Ciddi hiperinflasyon ve KOAH ilişkili diğer değişiklikler	KOAH'a benzer
Alevlenmeler	Tedavi ile ataklar önemli ölçüde azalır	Tedavi ile ataklar azalabilir, komorbiditeler hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunabilir	KOAH tan daha sık alevlenme, tedavi ile iyileşme, komorbiditeler hastalığı kötüleştirir
Hava yolu inflamasyonu	Eozinofil ve/veya nötrofiller	Balgamda nötrofil ± eozinofil, Hava yolunda lenfositler, Sistemik inflamasyon olabilir	Balgamda eozinofil ve/veya nötrofiller

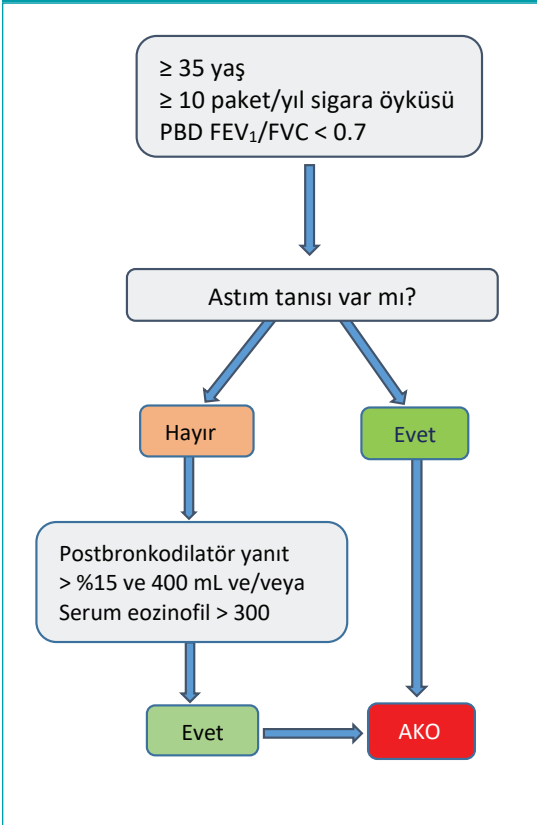
konu olmuştur. Farklı kuruluşlar tarafından tanı kriterleri tanımlansa da günümüzde AKO tanımlaması için halen kesinleşmiş bir konsensus mevcut değildir. Sin ve ark. tarafından ATS yuvarlak masa toplantısında alınan kararlara göre majör ve minör kriterler tanımlanmıştır (Tablo 2) (12). Buna göre; 3 majör ve 1 minör kriter AKO tanımlaması için yeterli bulunmuştur.

The Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) AKO için tanısal algoritma hazırlamıştır (Şekil 1) (13). Buna göre; 35 yaş üstü sigara içen hava akımı kısıtlılığı olan (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7), belirgin bronkodilatör yanıtı (FEV<sub>1</sub> ≥ %15 ve ≥ 400 mL) veya kan eozinofilisi olan olgular AKO olarak tanımlanmaktadır.

**Tablo 2. ATS yuvarlak masa toplantısına göre AKO kriterleri.**

<b>Majör</b>	<b>Minör</b>
1. Yaş ≥ 40	1. Dokümanite edilmiş alerjik rinit veya atopi
2. Postbronkodilatör FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70	2. Bazal değere göre FEV <sub>1</sub> değişkenliği 200 mL ve %12 (en az 2 vizitte)
3. En az 10 paket/yıl sigara veya eşdeğer iç- dış ortam hava kirliliği	3. Periferik kan eozinofil sayısı ≥ 300
4. Kırk yaşından önce astım tanısı olması veya postbronkodilatör FEV <sub>1</sub> değişkenliği > 400 mL	

**Şekil 1. The Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) AKO algoritması.**



## PREVELANS

Bir meta-analizde AKO için genel popülasyonda prevalans %2 olarak bildirilmiştir (2) Ancak astım olguları içinde AKO sıklığı %26.5, KOAH olguları içinde ise 29.6 olarak verilmiştir. AKO tanımlamada kullanılan kriterler değişkenlik gösterdiği için çalışmalarda verilen prevalans değerleri de farklılık göstermektedir (14). Barczyk ve ark. astım ve KOAH popülasyonunda yürüttükleri çalışmada beş farklı tanımlanmış AKO kriterlerini uygulayarak prevalans hesaplamışlardır (15). Buna göre en az bir tanıma uyan AKO prevalansını %33 olduğunu, beş tanıma birden uyum gösteren AKO prevalansının ise %12 olduğunu göstermişlerdir (15).

## PATOGENEZ

Astımda inflamasyon temel olarak büyük iletili hava yollarındadır (bronşlar), akciğer parankimi pek etkilenmez. CD4 lenfositler (Th2), eozinofiller, mast hücreleri hakim olan hücrelerdir (16). KOAH ise primer olarak küçük hava yollarını ve akciğer parankimini etkiler (17). Nötrofil hakimiyetinin olduğu Tip 1 inflamasyon görülür.

AKO patogeneğinde öne sürülen iki hipotez bulunmaktadır:

**1. Dutch hipotezi:** Astım ve KOAH “kronik non-spesifik akciğer hastalığı” olarak tanımlanan tek bir hastalıktan köken alır (18). Endojen ve ekzojen faktörler fenotiplere ayrışmayı sağlar. Genetik yapı, yaş, cins, alerjenler, sigara, hava kirliliği, biomass, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar gibi pek çok faktöre bağlı olarak astım ve KOAH fenotipleri gelişir.

**2. British hipotezi:** Astım ve KOAH’ın her biri kendine özgü inflamatuvar yapısı, genetik polimorfizmi, tedavi yanıtı ve klinik seyri olan iki farklı hastalıktır. Erken çocuklukta akciğer gelişimi ve genetik yatkınlık gelecekte AKO gelişimini belirler (19).

Ghebre ve ark ise balgamdaki hücreler ve sitokin profili bakımından üç alt küme tanımlamışlardır (20):

**Küme 1:** Eozinofilik Tip 2 inflamasyonun olduğu astmatik hastalar.

**Küme 2:** Astım ve KOAH overlap nötrofilik patern olan grup.

**Küme 3:** Miks eozinofil ve nötrofilisi olan KOAH baskın hastalar.

## TEDAVİ

Global Initiative for Asthma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) AKO tanı ve tedavi yaklaşımı için önerilerde bulunmuştur (3,4). Bu yaklaşım iyi tasarlanmış popülasyon bazlı çalışmalardan ziyade uzman görüşüne dayanmaktadır. Ancak klinisyenlere başlangıç tedavisi için yol göstericidir.

Kronik hava yolu hastalığı olan, astım-KOAH net bir şekilde tanımlanamayan bir hastada klinik öykü, fizik muayene, görüntüleme, solunum fonksiyonları dikkate alınarak ön planda olan fenotipe göre tedavi yaklaşımı önerilmektedir (1). Hangi fenotip daha olası ise o hastalığa özgü tedavi planı yapılmalıdır (Tablo 3). Hastanın öyküsü astımı destekliyor, başlangıç yaşı erken, değişken hava akımı kısıtlılığı var ise astım olasılığı yüksek değerlendirilerek inhaler kortikosterod (İKS) içeren tedavi başlanmalıdır (1,3). İKS olmaksızın LABA veya LAMA verilmemelidir, idame oral kortikosteroid (OKS) tedaviden kaçınılmalıdır (4).

Sigara içen 40 yaş üstü persistan hava akımı kısıtlanması olan (reverzibilite olsun ya da olmasın) bir hastada KOAH olasılığı daha yüksektir ve bu hastalarda yüksek doz İKS ve idame OKS tedaviden kaçınılmalı-

dır. Aralıklı epizodik semptomlar, çocuklukta astım hikayesi olan sigara içen persistan hava akımı kısıtlılığı olan (reverzibilite olsun ya da olmasın) hastada astım-KOAH overlap olasılığı yüksektir ve bu hastalar başlangıç tedavide astım gibi tedavi verilmelidir. İKS olmaksızın LABA veya LAMA verilmesinden kaçınılmalıdır (Tablo 3).

Astım-KOAH overlap ileri düzey ağır hastalıkta İKS, LABA ve LAMA şeklinde üçlü tedavi gerekebilir (1). Kronik hava yolu hastalığında başlangıç ve ileri düzey tedavi seçenekleri Şekil 2'de verilmiştir.

### Monoklonal Antikorlar

Yeni veriler gösteriyor ki bazı AKO hastaları astımdaki Tip 2 inflamasyona benzer hastalık sergileyebilir (21). Bu tip AKO hastalarında omalizumabın ağır alerjik astım hastaları ile aynı seviyede tedavi yanıtı sağladığı gösterilmiştir (22). Yine başka bir gerçek yaşam çalışmasında bir yıllık omalizumab tedavisi sonrası AKO hastalarında alevlenme oranlarında anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (23).

Teorik olarak IL-5 yolağını bloke eden ilaçlar, bazı seçilmiş KOAH hastalarında kullanılabilir (14,24). Bu gün için sadece benralizumab ve mepolizumabla ilgili veriler mevcuttur. Benralizumabla ilgili yapılan Faz 2 çalışmada orta-ağır KOAH ve balgam eozinofisi > %3 olan hastalardaki etkisi değerlendirilmiştir (25). Balgam ve periferik kan eozinofisini azalttığı ancak ataklarda anlamlı azalma sağlamadığı görülmüştür. KOAH'ta benralizumabın Faz 3 çalışmaları devam etmektedir (26).

Mepolizumabla ilgili iki Faz 3 çalışmada KOAH ve eozinofilik fenotip olan (tarama esnasında en az 150/

mm<sup>3</sup> veya bir yıl içinde > 300 mm<sup>3</sup>) hastalar çalışmaya alınmış; eozinofil sayısını ve yıllık alevlenme oranını azalttığı gösterilmiştir (27,28).

### Makrolidler

Makrolidler, antibakteriyel, anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkilerinden dolayı kistik fibrozis, bronşektazi, bazı KOAH alt grupları gibi çeşitli kronik solunum hastalıklarında kullanım alanı olan ilaçlardır (24). Kronik azitromisinin KOAH hastalarında alevlenme oranlarını azalttığı gösterilmiştir ve sık atak geçiren sigara içmeyen KOAH'lılar için tavsiye edilmektedir (29,30). Astımlılarda makrolidlerin kullanımını ise farklı sonuçlar vermiştir. Makrolidlerin astımda etkinliğini araştıran 23 çalışmanın incelendiği sistematik derlemede plasebo ile karşılaştırıldığında faydalı etkisi olmadığı görülmüştür (31), ancak bu çalışmalar heterojen olup, çalışma dizaynı ve örneklem büyüklüğü farklı olan çalışmalardır. Yeni bir çalışmada, İKS/LABA tedavisine rağmen semptomatik olan 420 astım hastasında azitromisin haftada üç kez 48 hafta süreyle kullanılmış; atakları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (32). Bu azalma hem eozinofilik hem de non-eozinofilik fenotipte gözlenmiştir. Bu nedenle sık atak geçiren AKO hastalarında makrolidler düşünülebilir. AKO hastalarında bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Fosfodiesteraz İnhibitörleri

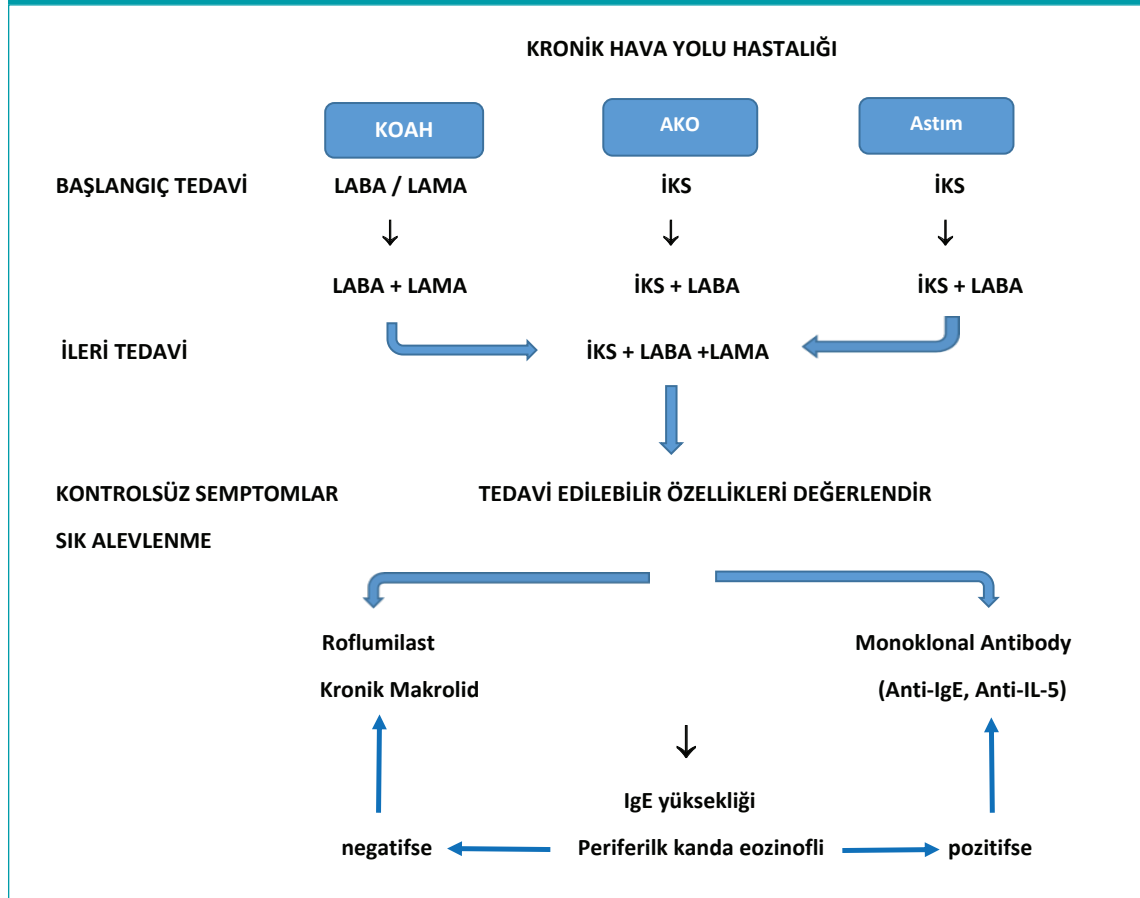
Fosfodiesteraz inhibitörü olan roflumilastın kronik bronşiti olan, sık ve ciddi atak geçiren FEV<sub>1</sub> < %50 olan KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve atak oranlarını azalttığı gösterilmiştir (33,34). Roflumilastın astım hastalarında da çalışma-

**Tablo 3. Astım ve/veya KOAH hastaları için başlangıç tedavi yaklaşımı.**

Kronik hava yolu hastalığında klinik fenotipler		
Astım olasılığı yüksek	Astım + KOAH	KOAH olası
<b>Başlangıç Tedavi</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>İKS içeren tedaviler esastır.</li> <li>İKS olmaksızın tek başına LAMA ya da LABA verilmez</li> <li>İdame OKS den kaçının.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İKS içeren tedaviler esastır.</li> <li>Genellikle LABA veya LAMA eklenmesine ihtiyaç vardır.</li> <li>GOLD'ta olduğu gibi KOAH tedavileri eklenebilir</li> <li>İKS olmaksızın tek başına LAMA ya da LABA verilmez.</li> <li>İdame OKS den kaçının.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KOAH gibi tedavi (GOLD)</li> <li>Başlangıç tedavisi LAMA veya LABA</li> <li>Hastane yatışı, yılda en az iki kez OKS gerektiren alevlenme, eozinofil <math>\geq</math> 300 ise İKS eklenmesi.</li> <li>- Yüksek doz İKS'den ve idame OKS'den kaçının.</li> <li>- İKS içeren kurtarıcı ilaçlar tavsiye edilmez.</li> </ul>
İki-üç ay sonra yeniden değerlendir. Tanıda belirsizlik veya tedaviye yetersiz yanıt varsa uzmana sevk et.		



Şekil 2. Kronik hava yolu hastalığında tedavi algoritması (Maselli DJ, Chest 2019).



ları devam etmektedir. Tek başına ve İKS ile kombine roflumilast Faz 3 çalışmalarında astım hastalarında solunum fonksiyonlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (35). Bu çalışmalarda roflumilast 500 µg dozda 125 ve 250 µg'a göre FEV<sub>1</sub>'de daha fazla iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bir metaanalizde roflumilast 500 µg'ın FEV<sub>1</sub>, pik ekspiratuar akım (PEF), astım kontrolü, ve atakları iyileştirdiği, bulantı ve baş ağrısı yan etkisinin bu dozda yüksek olduğu bildirilmiştir (24,36). AKO hastalarında etkinliğini değerlendiren klinik çalışma mevcut değildir. Sık atak geçiren AKO hastaları için akla gelmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest* 2019; 155: 168-77.
- Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufzadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 229.
- 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; 195: 557-82.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. <http://ginasthma.org/2019-gina-report-globalstrategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Yanagisawa S, Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018; 67: 172-8.
- Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; 145: 297-304.
- Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011; 8: 400-7.
- Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0136065.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.

10. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Updated 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-globalstrategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
11. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al. *The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population*. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309-14.
12. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. *What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion*. *Eur Respir J* 2016; 48: 664-73.
13. Plaza V, Álvarez F, Calle M, et al. *Consensus on the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) between the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) and the Spanish guidelines on the management of asthma (GEMA)*. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 443-9.
14. Cosío BG, Dacal D, Pérez de Llano L. *Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment*. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618805662
15. Barczyk A, Maskey-Warzechowska M, Gorska K, et al. *Asthma-COPD overlap-a discordance between patient populations defined by different diagnostic criteria*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2326-2336.e5.
16. Chambliss JM, Sur S, Tripple JW. *Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease, the Dutch versus British hypothesis, and role of interleukin-5*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 26-31.
17. Barnes PJ. *Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:183-92.
18. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. *Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. Longitudinal study of lung function changes from childhood persistent asthma*. *N Engl J Med* 2016; 374:1842-52.
19. AnthonisenNR. *The British hypothesis revisited*. *EurRespir J* 2004; 23: 657-8.
20. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, et al. *Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 63-72.
21. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. *Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758-66.
22. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. *Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD*. *Chest* 2017; 151: 78-89.
23. Hanania H, Chipps B, Griffin N, et al. *Decreased exacerbations and improvement in asthma symptom control in asthma COPD overlap treated with omalizumab: data from the Prospero cohort study*. *Chest* 2017; 152 (Supp) A776.
24. Venkata AN. *Asthma-COPD overlap: Review of diagnosis and management*. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26: 155-61.
25. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., et al. *Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study*. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891-901.
26. Bel EH, Ten Brinke A. *New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait!* *Chest* 2017; 152(6): 1276-82.
27. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. *Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613-29.
28. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. *A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis*. *Eur Respir J* 2017; 49: pii: 1602486.
29. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. *Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD*. *N Engl J Med*. 2011; 365: 689-98.
30. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. *Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1503-8.
31. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. *Macrolides for chronic asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9) CD002997.
32. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. *Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2017; 390: 659-68.
33. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. *Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting b2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2) SPOND). A randomized clinical trial*. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 559-67.
34. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): A multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 2015; 385: 857-66.
35. Meltzer EO, Chervinsky P, Busse W, et al. *Roflumilast for asthma: Efficacy findings in placebo-controlled studies*. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35(Suppl): 20-27.
36. Luo J, Yang L, Yang J, et al. *Efficacy and safety of phosphodiesterase 4 inhibitors in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis*. *Respirology* 2018; 23: 467-77.