

## STABİL KOAH'TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

### GOLD 2017 FARMAKOLOJİK TEDAVİ KANIT TABLOLARI

GOLD 2017 raporunda tedavi önerilerine kaynak oluşturan araştırmalardan elde edilen kanıtlar kanıt kalitesine göre A-D aralığında sıralanmıştır. Raporda sunulan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için kanıt düzeyleri Tablo 3'te özetlenmiştir (1).

KOAH'ta, farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. GOLD 2017 raporunda bazı posthoc analizlerde uzun etkili bronkodilatörler ve/veya inhaler kortikosteroidlerin böyle bir etki gösterdiğine yönelik verilerin yeterli olmadığı vurgulanmıştır (Apendiks Tablo S4) (1).

KOAH'ta farmakolojik tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir (2-4). Tüm bu nedenlerle GOLD 2017 raporunda farmakolojik tedavide semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılmasının hedeflendiği vurgulanmaktadır. KOAH'ta tedavinin temeli bronkodilatörlerdir. Her ne kadar KOAH patogenezinde inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma sorumlu olsa da günümüzdeki antiinflamatuvar ilaçlar KOAH'daki inflamasyonu engelleyememekte ve geri döndürememektedirler. Tablo 4-7'de bronkodilatör ve antiinflamatuvarların etkilerine yönelik GOLD 2017 raporundaki kanıt tabloları görülmektedir. Tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir.

### ABCD EVRELERİNE GÖRE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

*GOLD 2017 raporunda yeni ABCD evreleme sistemi farmakolojik tedavi kararında FEV<sub>1</sub>'i dışarıda bırakmıştır. Tedavi semptom kontrolü ve alevlenme önlenmesine odaklanmıştır. Bununla ilgili değerlendirmemizi tanı bölümünde ayrıntı*

**Tablo 3.** Farmakolojik tedavide kanıt düzeyi tablosu (Bölüm 4 ref no 1)

Kanıt Düzeyi	Kaynak Veri	Tanım
A	Randomize kontrollü çalışmalar	<ul style="list-style-type: none"><li>Bu düzey kanıt iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen tutarlı sonuçlara dayalı önerilerdir.</li></ul>
	Kısıtlılık veya yanlılık içermeyen yüksek kalitede kanıt düzeyi	<ul style="list-style-type: none"><li>En az 2 ve üzerinde yüksek kalitede kanıt içeren fazla sayıda hasta içeren çalışma veya herhangi bir yanlılık içermeyen yüksek kalitede 1 randomize kontrollü çalışma gerektirir.</li></ul>
B	Önemli kısıtlılıkları olan randomize kontrollü çalışmalar	<ul style="list-style-type: none"><li>Sınırlı sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışma, post-hoc veya subgroup analizi yapılan randomize kontrollü çalışma veya randomize kontrollü çalışmalardan yapılan metaanalizlerden gelen kanıtlar.</li></ul>
	Sınırlı kanıt düzeyi	<ul style="list-style-type: none"><li>Metodolojik sorunlar, az denek sayısı, kısa süreli, hedef gruptan farklılıklar içeren hasta grubu, tutarsız sonuçlar gibi önemli kısıtlılıkları bulunan veya az sayıda randomize kontrollü çalışma</li></ul>
C	Randomize olmayan çalışmalar Gözlemsel çalışmalar	<ul style="list-style-type: none"><li>Randomize olmayan, kontrol grubu olmayan veya gözlemsel çalışmalardan gelen veriler</li></ul>
D	Görüşe dayalı uzman panelleri	<ul style="list-style-type: none"><li>Klinik olarak yön gösterici olan ancak konuyla ilgili literatür verilerinin yetersiz olduğu görüşler</li><li>Yukarıda sayılan kriterleri karşılamayan klinik deneyim veya bilgiye dayalı uzman panel görüşleri</li></ul>

**Tablo 4.** Stabil KOAH'ta bronkodilatör tedavilerin etkileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

- KOAH'ta inhaler bronkodilatörler semptomatik tedavinin temelidir ve semptomları önlemek veya azaltmak için sıklıkla düzenli olarak verilirler (Kanıt düzeyi A).
- Düzenli ve gereğinde SABA veya SAMA kullanımı FEV<sub>1</sub>'de ve semptomlarda düzelleme sağlar (Kanıt düzeyi A).
- SABA ve SAMA kombinasyonları her bir komponentinin tek başına kullanımına göre FEV<sub>1</sub> ve semptomların düzelmesinde daha üstündür (Kanıt düzeyi A).
- LABA ve LAMA'lar akciğer fonksiyonları, dispne, sağlık durumunu belirgin olarak düzeltir ve alevlenme sıklığını azaltır (Kanıt düzeyi A).
- LAMA'ların LABA'lar ile karşılaştırıldığında alevlenmelerin azalması üzerine daha fazla etkisi bulunmaktadır (Kanıt düzeyi A) ve hastane yatışlarını azaltır (Kanıt düzeyi B).
- LABA ve LAMA kombinasyon tedavisi monoterapi ile karşılaştırıldığında FEV<sub>1</sub>'i daha fazla artırır ve semptomları azaltır (Kanıt düzeyi A).
- LABA ve LAMA kombinasyon tedavisi, monoterapi (Kanıt düzeyi B) veya LABA/İKS kombinasyonu (Kanıt düzeyi B) ile karşılaştırıldığında alevlenmeleri azaltır.
- Tiotropium egzersiz performansını iyileştirmede pulmoner rehabilitasyon etkinliğini artırır (Kanıt düzeyi B).
- Teofilin stabil KOAH'da az düzeyde bronkodilatör etki sağlar (Kanıt düzeyi A) ve bu orta düzeyde semptomatik yarar getirir (Kanıt düzeyi B).

SABA: kısa etkili beta 2- agonist, SAMA: kısa etkili antikolinergik, FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye, LABA: uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: uzun etkili antikolinergik, İKS: inhaler kortikosteroid

tılı olarak bildirmiş bulunmaktayız. GOLD 2017 tedavi önerileri bazı kısıtlamalar içermektedir. Bunların en önemlisi GOLD 2011'den bu yana yapılan önerilerin dayanağı olan çalışmaların yeni evrelemeye uygun oluşturulmuş hasta gruplarını tam olarak içermiyor olması ve heterojenite göstermesidir. Bu nedenlerle bu kısımda farmakolojik tedavi yaklaşımlarına dair belirtilen kanıt ve anahtar öneri tabloları GOLD 2017 raporunda yer aldığı şekliyle verildikten sonra, yeni A,B,C,D gruplarındaki başlangıç tedavisi, tedavi artırılması ve azaltılmasına dair önerilere (Şekil 3) dayanak olan araştırmalar sınırlılıkları ile beraber yorumlanmıştır. Bu çalışmalardaki en önemli kısıtlama tüm araştırmaların GOLD spirometrik derecelendirmeye göre yapıldığı ve çoğunda birincil sonlanım noktasının FEV<sub>1</sub>'deki değişim olduğudur. Bu nedenle yapılan önerilerin kanıt düzeyleri düşüktür.

### Grup A

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir (Şekil 3) (1).

GOLD 2017 raporunda sürekli nefes darlığı olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörler önerilmektedir. Zaman zaman nefes darlığı tanımlayan hastalarda ise kısa etkili bronkodila-

**Tablo 5.** Stabil KOAH'ta antiinflamatuvar tedavilerin etkileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

### Stabil KOAH'ta Antiinflamatuvar Tedavi

#### İnhaler Kortikosteroidler

- LABA ile kombine İKS orta- çok ağır KOAH'ta akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunun düzelmesinde ve alevlenmelerin azaltılmasında her bir komponentten daha etkilidir (Kanıt düzeyi A).
- Düzenli İKS tedavisi özellikle ağır hastalığı olanlarda pnömoni riskini artırır (Kanıt düzeyi A).
- LAMA/LABA/İKS üçlü tedavisi LABA/İKS veya LAMA monoterapi ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonları, semptomlar ve sağlık durumunu daha fazla düzeltir (Kanıt düzeyi A) ve alevlenmeleri azaltır (Kanıt düzeyi B).

#### Oral glukokortikoidler

- Oral glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımının yararı bulunmamakla birlikte (Kanıt düzeyi C) birçok yan etkisi vardır (Kanıt düzeyi A).

#### PDE4 inhibitörleri

- Kronik bronşit, ağır-çok ağır KOAH ve alevlenme öyküsü olan hastalarda:
- PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A).
- LABA/İKS sabit doz kombinasyonlarını kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi B).

#### Antibiyotikler

- Uzun süreli azitromisin ve eritromisin tedavisi bir yıldan daha uzun sürede alevlenmeleri azaltır, akciğer fonksiyonlarını düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A).
- Azitromisin tedavisi bakteriyel direnç insidansında artma akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A) ve işitme testlerinde bozukluklara yol açmaktadır. Akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi B) yol açmaktadır.

#### Mukolitikler /antioksidanlar

- Düzenli NAC ve karbosistein kullanılması seçilmiş hastalarda alevlenmeleri azaltır (Kanıt düzeyi B).

#### Diğer antiinflamatuvar ajanlar

- Statin kullanma endikasyonu olmaksızın alevlenme riski olan KOAH'lı hastalarda simvastatin alevlenmeleri önlememektedir (Kanıt düzeyi A). Ancak gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler ve metabolik endikasyonu bulunan KOAH'lı hastalarda, statinlerin bazı olumlu yararları olduğunu düşündürmektedir (Kanıt düzeyi C).
- Lökotrien düzenleyici ilaçlar KOAH'ta yeterli şekilde test edilmemiştir.

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: Inhaler kortikosteroid, PDE-4: Fosfodiesteraz-4, NAC: N-asetilsistein

törlerin gerektiğinde kullanımı önerilir. Süregen nefes darlığı olan olgularda uzun etkili bronkodilatör tedavinin kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür Apendiks Tablo S5 (5-7). Öte yandan Grup A için yapılan bu öneriler, daha çok daha semptomatik olan ve alevlenme profilleri bakımından da heterojen olan hasta

gruplarında yapılmış çalışmaları baz almaktadır. Ayrıca FEV<sub>1</sub>'in 80'in üzerinde olduğu düşük semptomlu hastalara randomize kontrollü çalışmaların büyük bir kısmında yer verilmediği dikkate alınrsa bu gruba ait önerilerin kanıt düzeyinin çok düşük olduğu anlaşılır. Öte yandan yeterli veri bulunmaması nedeniyle GOLD 2017 Grup A önerileri TTD KOAH ÇG tarafından da makul bulunmaktadır. Burada vurgulanması gereken nokta, çok az semptomlu olguların gereksiz şekilde düzenli tedavi almalarının zorunlu olmadığıdır.

### Grup B

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir (Şekil 3) (1).

**Tablo 6.** Stabil KOAH tedavisinde bronkodilatör ilaç kullanımı önerileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

#### Bronkodilatör ilaçların kullanımı

- LABA'lar ve LAMA'ların kullanımı, sadece bazen nefes darlığı olan hastalar dışında kısa etkili bronkodilatörlere tercih edilir (Kanıt düzeyi A).
- Hastalara tekli veya ikili uzun etkili bronkodilatör tedavi başlanabilir. Tek bir bronkodilatör kullanırken persistan nefes darlığı olan hastalarda tedavi artırılarak ikili bronkodilatör tedaviye geçilmelidir (Kanıt düzeyi A).
- İnhaler bronkodilatör tedaviler oral bronkodilatör tedavilere tercih edilmelidir (Kanıt düzeyi A).
- Diğer uzun etkili bronkodilatörlerin bulunmadığı veya temin edilemediği durumlar haricinde teofilin önerilmez (Kanıt düzeyi B).

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik

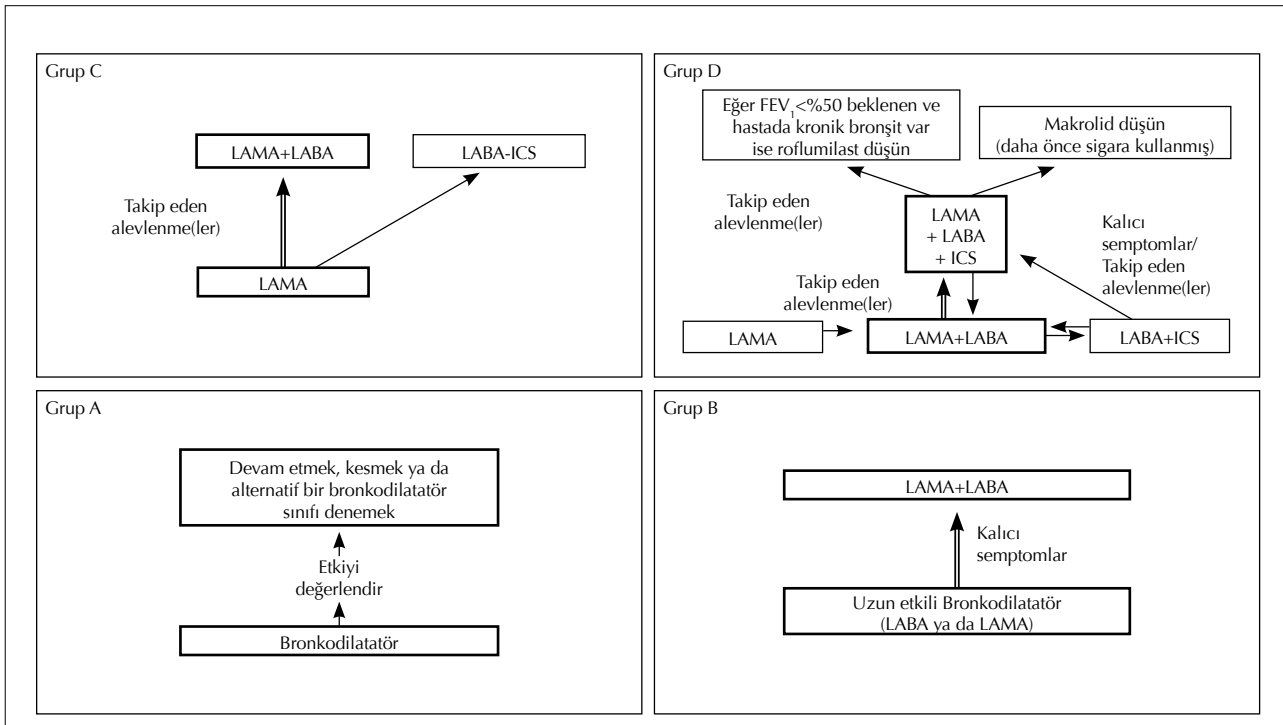
GOLD 2017 raporunda başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerisi yer almaktadır. Seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiştir. Tekli tedavi ile nefes darlığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerisi yapılmaktadır. Eğer bronkodilatör eklenmesi semptomlarda düzelme sağlamıyor ise tek bronkodilatör tedaviye geri dönülebileceği önerilmiştir. Bu hastalarda olası komorbiditeler semptom artışına neden olabileceği ve prognoza etki edebileceğinden aktif olarak

**Tablo 7.** Stabil KOAH tedavisinde antiinflamatuar ilaç kullanımı önerileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

#### Antiinflamatuar ilaçların kullanımı

- Uzun süreli tek başına İKS tedavisi önerilmez (Kanıt düzeyi A).
- Uzun etkili bronkodilatörlerle uygun tedaviye rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda LABA ile birlikte uzun süreli İKS tedavisi düşünülebilir (Kanıt düzeyi A).
- LABA/İKS veya LAMA/LABA/İKS tedavisine rağmen alevlenmeleri olan, kronik bronşit, ağır- çok ağır derecede hava akım kısıtlanması olan hastalarda, PDE4 inhibitörü eklenmesi düşünülebilir (Kanıt düzeyi B).
- Uygun tedaviye rağmen alevlenmeleri olan sigarayı bırakmış hastalarda, makrolidler düşünülebilir (Kanıt düzeyi B).
- Statin tedavisi alevlenmelerin önlenmesinde önerilmez (Kanıt düzeyi A).
- Antioksidan mukolitikler sadece seçilmiş hastalarda önerilebilir (Kanıt düzeyi A).

LABA : Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: İnhaler kortikosteroid, PDE-4: Fosfodiesteraz-4



**Şekil 3.** GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri (Bölüm 4 ref no 1)

Tercih edilen tedavi: ⇒⇒⇒

araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. GOLD 2017 raporunda B grubu önerilerine temel teşkil eden araştırmalar Apendiks Tablo S6'de yer almıştır (8-13). LAMA/LABA birlikte kullanılması (dual bronkodilatör) tek başına LABA veya LAMA kullanılmasına göre akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidirler. *TTD KOAH ÇG olarak grup B olgularda herhangi bir uzun etkili bronkodilatör ile tedaviye başlanması gerektiği ve yanıtızlık durumunda sınıf değişikliği veya dual tedaviye geçilebileceği önerilmektedir.*

### Grup C

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca IKS+LABA, AKO olgularında önerilir (Şekil 3) (1).

GOLD 2017'ye göre başlangıç tedavinin tek bir uzun etkili bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir. LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir. LABA/İKS kullanılması pnömoni riski nedeniyle sadece AKO düşünülen olgularda tercih edilmektedir. Apendiks Tablo S7'de LAMA ile LABA kullanımının ve LAMA/LABA ile LABA/İKS'nin karşılaştırıldığı çalışmalar görülmektedir (14-18). *Grup C hastalar az semptomlu olup çok alevlenen hastalardır. Burada alevlenme için sınır kriteri 2 ve üzeri orta alevlenme ya da 1 ve üzeri hastane yatışı gerektiren alevlenmedir. mMRC kriteri 2'nin altıdır. Apendiks Tablo S7'de görüleceği üzere hiçbir çalışma bu kriteri karşılamamaktadır. Tüm çalışmalar çok semptomatik hastalarda ve çalışmaya giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenmesi olanlarda yapılmıştır. Ayrıca yine alevlenme kontrolünde LAMA'dan LABA+LAMA'ya basamak çıkmaya yönelik kanıt yoktur. Aynı şekilde LAMA'dan LABA+İKS'ye değişime ait kanıt yoktur. Aksine LAMA veya LABA+İKS karşılaştırmasına ait kanıt vardır. Pnömoni TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) çalışmasında IKS kullananlarda %18 olarak bulunmuş iken daha yeni çalışmalarda bu oran %7'dir.*

*TTD KOAH ÇG bu veriler ışığında bu grupta başlangıçta LAMA ya da LABA+İKS seçilebileceği, yetersiz yanıtta grupların değişiminin tercih edilebileceğini, yetersiz yanıtta LABA +LAMA'ya geçilebileceğini önermektedir.*

### Grup D

GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+İKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+İKS kombinasyonu yine Astım-KOAH overlap (AKO) grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV<sub>1</sub><%50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+İKS alan olgularda, LABA+LAMA tedavisine inilebilir (Şekil 3) (1).

*Aşağıda belirtilen tedavi önerilerinin yorumlanabilmesi amacıyla GOLD 2017'de Grup D'ye zemin oluşturan araştırmalar Apendiks Tablo S8 (10,15, 19-34) sunulmuştur. Bu*

*çalışmalarda çok semptomatik hastalar yer almakla beraber alevlenme sınırı 1 ve üzeri alevlenmedir. Bu grupta başlangıç tedavisi olarak LABA+LAMA'nın önerilmesi FLAME çalışmasından gelmektedir (18). FLAME'de en önemli kısıtlama olguların sadece %19'unun 2 ve üzeri alevlenen olguları içermesidir. Çalışmada alevlenmelerin çoğu hafiftir ve genel olarak alevlenme önlenmesinde LAMA+LABA, IKS+LABA'ya üstünlük göstermesine rağmen ağır alevlenen hastalarda iki grup arasında istatistik fark yoktur. Öte yandan LAMA'nın LABA+İKS ile karşılaştırıldığı INSPIRE çalışmasında da giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenme alınmıştır. FDA (Food and Drug Administration) alevlenme araştırmaları için en az 1 yıllık klinik çalışma yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Alevlenmelerde minimal klinik anlamlılık değeri belli değildir ancak %20 rakamı önerilmektedir. İki ve üzeri alevlenen grupta tedavi önerisi için yeterli kanıt yoktur. Mevcut verilerle bu grupta bronkodilatörle kontrol edilebilen olgularda LAMA ile tedaviye başlamak semptom kontrolünde bu yeterli gelmediğinde LABA eklemek uygun olacaktır. İleri semptomatik olgularda başlangıç tedavisi olarak dual tedavi verilebilir. Tüm bu bronkodilatör tedavilerin alevlenmeleri de belli bir oranda engellemesi beklenir. Tüm bu tedaviler ile kontrol altına alınamayan semptomlarda üçlü tedaviye geçilebilir. Öte yandan üçlü tedaviye basamak çıkılmasına yönelik yeterli kanıt yoktur. AKO kliniği olan olgularda başlangıç tedavisinde IKS+LABA olmalıdır. Yüksek kan eozinofil düzeyi olması IKS kullanımını destekleyen bir bulgu olabilir, ancak halen tartışılmaktadır. Yılda iki ve üzeri alevlenmesi olan olgularda başlangıç tedavisi olarak LABA+LAMA veya IKS+LABA ya da IKS+LABA+LAMA tedavisi düşünülebilir. Tüm gruplarda, sık alevlenme kriteri olmayan tüm olgularda IKS kesilebilir. IKS'nin ileri spirometrik evredeki hastalarda daha fazla pnömoni yaptığı bilinmektedir. WISDOM çalışmasına göre 1 ve üzeri alevlenmesi olan ileri evre olgularda üçlü tedaviden IKS'nin kademeli çekilmesi alevlenme kontrolünü bozmamıştır (19). Ancak bu çalışmada 18. haftada görülen ve 52.haftada iki grup arasında 40 ml ulaşan FEV<sub>1</sub> azalma oranı bu grupların uzun dönem sonuçlarını takip etmeyi zorunlu kılmıştır. Önümüzdeki yıllarda buna ilişkin sonuçlar yayınlanacaktır. Roflumilast kullanım önerilerine ilişkin kanıt düzeyi yüksektir. Makrolid kullanımı için kanıt düzeyi sınırlıdır. Uzun dönem etkisi, iştme sorunları, ilaç direnci ve EKG'de QT uzaması konusu üzerinde durulmalıdır.*

*Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda TTD KOAH ÇG, KOAH hastalarında tüm ABCD evrelerinde geçerli olmak üzere tedaviye bir bronkodilatör ile başlayıp semptomların kontrol altına alınmadığında ikinci bronkodilatör grubun eklenmesini ve alevlenmenin halen kontrol altına alınmadığında IKS eklenmesini uygun görmektedir. Kronik bronşit fenotipinde sık alevlenmede roflumilast ve halen yetersiz kaldığı durumlarda makrolid tedavisi önerilebilir.*

### KAYNAKLAR

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. 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;374:1171-8.

3. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropiumbromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009552.
6. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006101.
7. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001387.
8. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
9. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
10. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
11. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.
12. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
13. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
15. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
16. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
17. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015-26.
18. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
19. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
20. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
21. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008989.
22. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312-9.
23. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015;16:92.
24. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
25. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-9.
26. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101.
27. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.
28. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016;13:1-10.
29. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
31. 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.
32. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
33. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
34. 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.