

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Gold 2011: Yeni Rehberde Neler Değişti?

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Gold 2011: What Was Changed in New Guide?

Yasin ABUL,^a
Tevfik ÖZLÜ^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tevfik ÖZLÜ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD,
Trabzon, TÜRKİYE
ozlutevfik@yahoo.com

ÖZET Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tüm dünya popülasyonunda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD” KOAH ile ilgilenen hekimler için bir tanı-tedavi rehberi niteliğindedir. 2011 GOLD güncellemesi başlıca iki amaca sahiptir. Bunlardan birincisi semptomların etkisini iyileştirmek ve azaltmak, diğeri ise gelecekte ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek alevlenmeleri önlemektir. Bu derlemede GOLD 2011’deki yeniliklerin üzerinde durulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hastalığı, kronik obstrüktif; rehber

ABSTRACT Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality in the world population. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) is a report and guide for the physicians who deal with the COPD. 2011 GOLD has mainly two goals. One is to relieve and to reduce the impact of symptoms, another one is to reduce the risk of future adverse health events such as exacerbations. In this review, we are going to try to emphasize the new issues presented in GOLD 2011.

Key Words: Pulmonary disease, chronic obstructive; guideline

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(Suppl):S1-S6

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (**KOAH**), morbidite, mortalitesi yüksek ve dünyada ölüm nedeni olarak 4. sırada yeralan bir hastalıktır. KOAH’ın tanısı, tedavisi ve önlenmesi için “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD” isimli rehber ilk defa 2001 yılında yayınlanmıştır. Geçen 10 yıllık süre zarfında periyodik güncellemeler yapılmıştır. Bu güncellemeler KOAH tanımı, tanısı, riskleri ve tedavi seçenekleri gibi başlıca konuları içermektedir. Son güncelleme 2011’de yapılmış olup bu rehberin girişinde başlıca iki hedeften bahsedilmektedir. Bunlar KOAH semptomlarının ilk etapta iyileştirilmesi, azaltılması ve uzun dönemde de olası alevlenmelerle riskleri azaltmak olarak özetlenebilir.¹ 2011 güncellemeye bakıldığında tanım kısmının kısaltıldığı ve fizyopatolojinin sınırlandırıldığı görülmektedir. Fizyopatoloji için ana başvuru kaynakları referans gösterilmiştir.

KOAH'ın tanı ve değerlendirilmesini içeren 2. bölümde çok büyük bir değişiklik yapılmadan ifade edilmiş şekilleri değiştirilmiştir. KOAH'ın değerlendirilmesinde, hastadaki semptomların hangi seviyede olduğu, alevlenmeler için mevcut risk faktörleri, spirometrik değerlerdeki bozukluğun ciddiyeti ve eşlik eden hastalıklar 2011 GOLD'da öne çıkarılmıştır. 2010'daki rehberin aksine spirometri KOAH tanısı düşünülen hastada bir doğrulayıcı destek aracı olmaktan çıkıp, 2011 güncellemede doğrudan güvenilir ve gerekli bir tanı aracı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında terapötik seçenekler başlığı altında farmakolojik ve farmakolojik tedavi dışındaki tedavileri içeren bir bölüm 2011 GOLD'a eklenmiştir. KOAH sağaltımı, yönetimi 2011 GOLD'da 3 bölümde yeniden düzenlenmiştir. Bunlar stabil KOAH sağaltımı, yönetimi, KOAH atak tedavisi, yönetimi ve KOAH ve eşlik eden hastalıklara yaklaşım bölümleridir. Önceki GOLD rehberlerindeki FEV1 bazlı tedavi yaklaşımları yeni rehberde yerini semptom yükü ve aktivitedeki kısıtlılığın belirlediği hastalık etkisine ve alevlenmelerin belirlediği hastalığın gelecekteki ilerleme riskine bırakmıştır. Bu derlemede sırasıyla GOLD için yukarıda bahsedilen farklılıklar ve genel tanımlamalar üzerinde durulacaktır.

KOAH TANIMI VE 2011 GOLD'UN GETİRDİKLERİ

KOAH önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalık olup, zararlı partikül ve gazlara karşı havayollarında ve akciğer parenkiminde kronik bir iltihabi cevapla karakterizedir, ilerleyici ve sürekli havayolu kısıtlılığı arzeden bir hastalıktır.¹ GOLD 2011'de patogeneze sigara vurgusu yapılmakta ve diğer zararlı gazlar üzerinde de durulmaktadır. Bu tanımlamalarla birlikte hastalık yükünün önemi de 2011 güncellemede tanım kısmına yerleştirilmiştir. Prevalans, morbidite, mortalite, ekonomik ve sosyal yük gibi kavramlar bu bölümde verilmiştir. Buna göre genel erişkin popülasyondaki %6'lık düşük prevalansın aslında KOAH'ın tanısının beklenenin altında konmasından kaynaklandığının üzerinde durulmaktadır.^{1,2} Morbidite ve mortalitesi yüksek olan KOAH için GOLD 2010 güncellemesinde 2020 öngörüsü en sık 3. ölüm sebebi olarak belirtilmişti. GOLD 2011 güncellemesindeki 2030 öngörüsü KOAH'ın tüm dünyada 4. sıklıktaki ölüm sebebi olacağı yönündedir.^{1,3} Sosyal yük açısından yapılan öngörüde KOAH'ın 2030'larda mortaliteye katkıda bulunan engellilik oluşturan hastalıklarda üst sıralarda yer alacağıdır. 2010'da "Risk Faktörleri" başlığı altında yer alan faktörler

2011'de "Hastalığın Gelişmesi ve İlerlemesine Sebep olan Faktörler" başlığı altında toplanmış olup, bunlar genleri, yaşı, cinsiyeti, akciğer gelişimini, partikül maruziyetini, sosyoekonomik durumu, astım ve bronş hiperreaktivitesiyle, kronik bronşit ve enfeksiyonları içermektedir. GOLD 2011'de patoloji, patogeneze ve patofizyoloji kısımları kısaltılmış, ana kaynaklar referans olarak gösterilmiştir.

KOAH TANISI, DEĞERLENDİRMESİ VE 2011 GOLD'UN GETİRDİKLERİ

Bu bölümde özellikle KOAH'ın değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır. Bu değerlendirmede hastanın semptomlarının seviyesi üzerinde durulmakta, "Modified British Medical Research Council-mMRC" ve "COPD-Assessment Test(CAT)-KOAH Değerlendirme Testi" gibi anket ve skalalar ile dispnenin değerlendirilip, hastanın yaşam kalitesi ve iyilik hali hakkında daha iyi fikir edinilebileceği üzerinde durulmaktadır. mMRC şöyle özetlenebilir:^{1,4,5}

- **Evre 1:** Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor

- **Evre 2:** Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor

- **Evre 3:** Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşantıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum

- **Evre 4:** Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum

- **Evre 5:** Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

(CAT) COPD-Assessment Test-KOAH Değerlendirme Testinde ise KOAH'ın günlük yaşama olan etkisi değerlendirilmekte, öksürük, balgam, nefes darlığı gibi semptomların günlük aktiviteye, uykuya ve hastanın kendini iyi hissedip hissetmediğine etkisi 1-5 arası bir skorlama sistemi ile ölçülmektedir.^{1,6}

Spirometri, 2010 güncellemesinde tanıyı destekleyici bir parametre olarak geçerken, 2011 GOLD güncellemede güvenilir bir KOAH tanısı için bir gereklilik olarak geçmektedir.¹ 2011 güncellemede hava akımı kısıtlamasının sınıflamasında "Evre (Stage)" yerine "Derece (Grade)" kullanılmıştır. Buna göre KOAH tanısı için spirometrik bronkodilatör sonrası FEV1/FVC<0,70

olmak üzere KOAH'taki hava akımındaki kısıtlılık ciddiyetinin derecesi şöyle özetlenebilir:

- **GOLD 1:** Hafif FEV1 \geq %80
- **GOLD 2:** Orta $\%50 \leq$ FEV1 $<$ %80 beklenen
- **GOLD 3:** Ağır $\%30 \leq$ FEV1 $<$ %50 beklenen
- **GOLD 4:** Çok Ağır FEV1 $<$ %30 beklenen

GOLD 2011 güncellemeye baktığımızda KOAH'ta hastalığın değerlendirilmesi için kombine yaklaşımın ön plana çıktığını görmekteyiz. Spirometrik sınıflamanın yanında, hastanın semptom skalası ve/veya alevlenme riskini de içeren bir kombinasyon kullanılmaktadır. Alevlenme sayısına göre yaklaşımda önceki yıldaki 2 veya daha fazla alevlenme hastayı yüksek riskli gruba sokmaktadır. Semptom skalalarında ise mMRC \geq 2 veya CAT skor \geq 10 yüksek seviyedeki semptomları ifade etmektedir. Hastalar bu kombine değerlendirme sisteminde gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar şöyle özetlenebilir:¹

- **Grup A Hasta** Düşük riskli, az semptomlu, GOLD 1 veya GOLD 2 (hafif/orta hava akım kısıtlılığı) ve/veya \leq 1 atak/yıl ve mMRC $<$ 2 veya CAT skor $<$ 10

- **Grup B Hasta** Düşük riskli, çok semptomlu, GOLD 1 veya GOLD 2 (hafif/orta hava akım kısıtlılığı) ve/veya \leq 1 atak/yıl ve mMRC \geq 2 veya CAT skor \geq 10

- **Grup C Hasta** Yüksek riskli, az semptomlu, GOLD 3 veya GOLD 4 (ağır/çok ağır hava akım kısıtlılığı) ve/veya \geq 2 atak/yıl ve mMRC $<$ 2 veya CAT skor $<$ 10

- **Grup D Hasta** Yüksek riskli, çok semptomlu, GOLD 3 veya GOLD 4 (ağır/çok ağır hava akım kısıtlılığı) ve/veya \geq 2 atak/yıl ve mMRC \geq 2 veya CAT skor \geq 10

Bu gruplandırma ile hastalar alevlenme hikayesine göre güvenilir bir şekilde evrelendirilebilmektedir.⁷ Yüksek alevlenme ile FEV1'deki düşüşler arası ilişki de gösterilmiştir.⁸ Ayrıca CAT skor \geq 10 ile hastanın sağlık durumundaki bozulma arası ilişki de bilinmektedir.⁹

■ KOAH'TA TEDAVİ SEÇENEKLERİ-STABİL KOAH TEDAVİSİ VE 2011 GOLD'UN GETİRDİKLERİ

Bu bölümlerdeki tedavi seçenekleri "Sigara Bırakma Tedavisi", "Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi", rehabilitasyonu içeren "Farmakoloji dışındaki Tedaviler" ve oksijen, ventilatör desteği ile cerrahi tedaviyi içeren

"Diğer Tedaviler" olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigara bırakma tedavisinin bir önceki rehberde KOAH sağaltımı-yönetimi ana başlığı altındaki "Risk Faktörlerinin Azaltılması" başlığından alınıp doğrudan "Tedavi Seçenekleri" başlığı altına ve de ilk sıraya alınması dikkat çekicidir. Sigaranın bırakılmasının KOAH'ın hem önlenmesi hem de tedavisindeki yeri çok büyüktür. Sigara bırakmaya harcanacak etkin bir zaman ve kaynaklar ile %25'lik uzun süreli sigara bırakma oranına ulaşılabilir. ¹⁰ Nikotin replasman tedavisi, vareniklin, bupropion ve nortriptilin uzun dönem sigara bırakma oranlarını arttırmaktadır. ^{1,11-13} GOLD 2011'de etkin ve uygun farmakoterapi ile KOAH hastasının semptomlarının azalabileceği, atak sıklığı ve atak ciddiyetinin azalabileceği ve de genel sağlık durumunda, günlük egzersiz kapasitesinde düzelmeye sağlanabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak solunum fonksiyonlarındaki kaybın hali hazırdaki tedavilerle önlenemediği de belirtilmektedir. İnfluenza aşısı KOAH'lı hastaların tümünde önerilmektedir. ¹⁴ Pnömonokok aşısı özellikle 65 yaş ve üstü yaşlı grup hastalarda, KOAH derecesi çok ağır olan 65 yaş altı hastalarda ve 65 yaş altı olup ek kardiyak hastalığı olanlarda önerilmekte ve yaşlı grupta daha etkin olduğu bildirilmektedir. ^{1,15} Tablo kısmında ise tüm hastalarda aşılama lokal rehberlere göre önerilmektedir. Stabil KOAH tedavisinde uzun etkili bronkodilatatörler tercih edilir. Alevlenme riski yüksek hastalarda uzun etkili bronkodilatatörlere inhale kortikosteroid eklenmesi önerilmektedir. Önceki GOLD rehberlerinde KOAH'ın sağaltımı-yönetimi, tedavisi daha çok spirometrik sınıflama üzerinden yapılmaktaydı. GOLD 2011'de ise hastalığın mevcut durumunu değerlendirmede FEV1'in zayıf bir tanımlayıcı araç olduğu belirtilmektedir. ¹ Stabil KOAH tedavisinde FEV1 odaklı yaklaşımdan ziyade semptom yükü ve aktivitedeki kısıtlılığın oluşturduğu hastalık etkisinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca bu yaklaşımda alevlenmeler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır ve önlenmesinin önemle üzerinde durulmalıdır. ¹ Farmakolojik tedavi seçeneklerinden stabil KOAH tedavisinde kullanılan roflumilast'ın GOLD 2010'daki Kanıt Düzeyi B iken, GOLD 2011'de Kanıt Düzeyi A'ya çıkmış ve yeni rehberde üzerinde durulmuştur. Fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan roflumilast cAMP'in inaktivasyonuna engel olup, cAMP'nin hücre içinde artmasına yol açmaktadır. Bu yolla doğrudan bronkodilatatör etkiden ziyade anti-inflamatuar bir etki göstermektedir. Ağızdan günde tek doz alınmakta ve uzun etkili bronkodilatatörlere eklendiğinde FEV1'de artış ve özellikle ağır KOAH has-

taalarında (FEV1 < %50) alevlenme (atak) sıklığında azalmaya yol açtığı belirtilmektedir.¹⁶ İndakaterol GOLD 2011'de üzerinde durulan bir diğer stabil KOAH tedavi seçeneği olup, 24 saat etkili bir inhale beta-2 agonisttir. İndakaterol'ün FEV1, dispne ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri Kanıt A düzeyinde GOLD 2011 rehberinde geçmektedir.¹ Günde tek doz 150 mcg önerilmekte olup, maksimum dozu 300 mcg'dir. Profektik antibiyoterapi KOAH tedavisinde önerilmemektedir. Genel olarak enfeksiyöz alevlenmeler ve bakteriyel enfeksiyonlar dışında KOAH tedavisinde antibiyoterapi kullanılmamaktadır. Mukolitikler ile ilgili ise tartışmalı sonuçlar vardır. N-asetilsistein gibi ilaçların antioksidan etki ile alevlenmelerin tedavisinde rol oynayabileceğinin ileri sürüldüğü çalışmalara rehberde değinilmektedir. Bazı çalışmalar inhale kortikosteroid almayan hastalarda karbosistein ve N-asetilsistein gibi mukolitiklerin alevlenmeleri azaltabileceğini bildirmektedirler.^{17,18} GOLD 2011'de bu çalışmalar Kanıt-B olarak geçmektedir. GOLD 2011'de pulmoner rehabilitasyon semptomları giderme, yaşam kalitesini artırma ve günlük aktivitelere hem fiziksel hem de emosyonel olarak katılma açısından önerilmektedir. Minimum 6 haftalık bir program önerilmektedir. Pulmoner rehabilitasyonun faydaları şöyle özetlenebilir:¹

- Egzersiz kapasitesini artırır (KANIT A)
- Hissedilen nefes darlığının şiddetini azaltır (KANIT A)
- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırır (KANIT A)
- Hastaneye yatış sayısı ve hastanede yatış süresini azaltır (KANIT A)
- KOAH ilişkili depresyon ve anksiyeteyi azaltır (KANIT A)
- Üst ekstremitte güç ve dayanıklılık egzersizleri kol fonksiyonlarını geliştirir (KANIT B)
- Yararlı etkileri hem erken hem uzun dönemde kendini gösterir (KANIT B)
- Sağlıkla olumlu etkileri vardır (KANIT B)
- Solunum kası eğitimi, genel egzersiz eğitimi ile birlikte yararlıdır (KANIT C)
- Hastane yatışı ve alevlenme sonrası iyileşme üstüne olumlu etkileri vardır (KANIT B)
- Uzun etkili bronkodilatörlerin etkisini artırır (KANIT B)

GOLD 2011 rehberinde stabil KOAH'ın tedavisinin amaçlarına da değinilmiştir. Özetlemek gerekirse semptomları iyileştirme, egzersiz toleransını düzeltme ve sağlık durumunu iyileştirmekle KOAH hastasının semptomları düzelir. Hastalık ilerlemesini önleme, alevlenmeleri önleme ve tedavi ve mortaliteyi azaltmakla da KOAH hastasının riskleri azalır.

Tüm bu bahsedilen bilgiler ışığında GOLD 2011 rehberinde KOAH farmakolojik tedavisi Tablo 1'de özetlenmiştir:¹

KOAH ALEVLENMELERİ TEDAVİSİ VE 2011 GOLD'UN GETİRDİKLERİ

GOLD 2011 rehberinde alevlenme, semptomlardaki günlük normal değişimlerden ziyade akut kötüleşme ile karakterize tedavi değişikliği gerektiren bir durum olarak tanımlanmaktadır. Viral üst solunum yolu ve trake-

TABLO 1: GOLD 2011 rehberinde KOAH farmakolojik tedavisi.

Hasta grubu	İlk seçenek	İkinci seçenek	Alternatif
A	SAMA veya SABA	LAMA veya LABA veya SABA+SAMA	Teofilin
B	LAMA veya LABA	LAMA+LABA	SABA ve/veya SAMA Teofilin
C	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA	FDE-4 inhibitörü SABA ve/veya SAMA Teofilin
D	İKS+LABA veya LAMA	İKS+LAMA veya İKS+LABA+LAMA veya İKS+LABA+FDE-4 inh veya LAMA+LABA veya LAMA+FDE-4 inh.	Karbosistein SABA ve/veya SAMA Teofilin

SAMA: Short Acting Muscarinic Antagonist (Kısa etkili muskarinik antagonist)

SABA: Short Acting Beta-2 Agonist (Kısa etkili beta-2 agonist)

LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist (Uzun etkili muskarinik antagonist)

LABA: Long Acting Beta-2 Agonist (Uzun etkili beta-2 agonist)

İKS: İn hale kortikosteroid

FDE-4 inh: Fosfodiesteraz-4 inhibitörü

bronşiyal enfeksiyonlar KOAH alevlenmesinin (atağı-nın) en sık sebeplerindedir. KOAH alevlenme tanısı yine klinik tanı olarak belirtilmiştir. Bazal dispne, öksürük ve/veya balgam miktarında artış ile tanıya gidişin üzerinde durulmuştur. KOAH alevlenme tedavisi amaçları rehberde, alevlenmenin etkisini azaltmak ve alevlenmeden sonra gelebilecek sonraki alevlenmeleri önlemek olarak belirtilmiştir. Tedavide kısa etkili beta-2 agonistler tek başına ya da kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin ve antibiyotiklerin, iyileşme süresini kısalttığı, akciğer fonksiyonlarını (FEV1'i) ve arteriyel hipoksemiye düzelttiği, erken relapsı önlediği, tedavi başarısızlığı ve hastane yatış süresini azalttığı üzerinde durulmuştur. Non-invaziv mekanik ventilasyon ile KOAH'a sekonder akut solunum yetmezliğinde mortalite ve entübasyon oranının azaldığı Kanıt A olarak vurgulanmıştır.^{1,19}

KOAH VE KOMORBİDİTELER: 2011 GOLD'UN GETİRDİKLERİ

GOLD 2011 rehberinde KOAH'a eşlik edebilen hastalıklar ve prognozuna etkisi olabilen komorbiditeler ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır. Genel olarak komorbi-

dite varlığının KOAH'ın standart tedavisini değiştirmemesi gerektiği, komorbiditelerin hasta sanki KOAH'lı değilmiş gibi ayrı bir şekilde tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar KOAH'ta en sık ve en önemli komorbidite olarak geçmektedir. Osteoporoz ve depresyon da tanı olarak atlanabilen, ancak prognoza etki edebilen önemli bir KOAH komorbiditesi olarak rehberde belirtilmiştir. Akciğer kanserinin de KOAH'ta sık görüldüğü ve hafif KOAH'lılarda en sık ölüm sebebi olan komorbidite olduğu ifade edilmiştir.¹ Bu başlıca komorbiditelerin yanında metabolik sendrom ve diyabetin de KOAH'ta daha sık görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Öyleki bunlardan diyabetin KOAH'ta prognoza etkisi de gösterilmiştir.^{1,20}

SONUÇ

Sonuç olarak GOLD 2011 rehberi KOAH hastalarında özellikle hastalık durumunu belirleme ve sağaltım-yönetimde sadece FEV1'in kullanılmasının yetersizliği üzerinde durmuştur. Stabil KOAH'ın yönetimi hususundaki stratejilerde ise semptom yükü ve aktivite kısıtlılığının belirlediği hastalık etkisinin önemi ve de hastalığının ilerleme riskini belirleyen alevlenmelerin üzerinde durulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org>.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523-32.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
4. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Gamham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
5. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnoea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-40.
6. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kliene Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648-54.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
8. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
9. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CATTM) scores. *BMC Pulm Med* 2011;11:42.
10. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
11. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321(7257):355-8.
12. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139(3):591-9.
13. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
14. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20.

15. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-95.
16. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):685-94.
17. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371(9629):2013-8.
18. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9470):1552-60.
19. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219):1931-5.
20. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(4):962-9.