



Uzun Süreli KOAH Tedavisi

PROF. DR. MUSTAFA ÇÖRTÜK

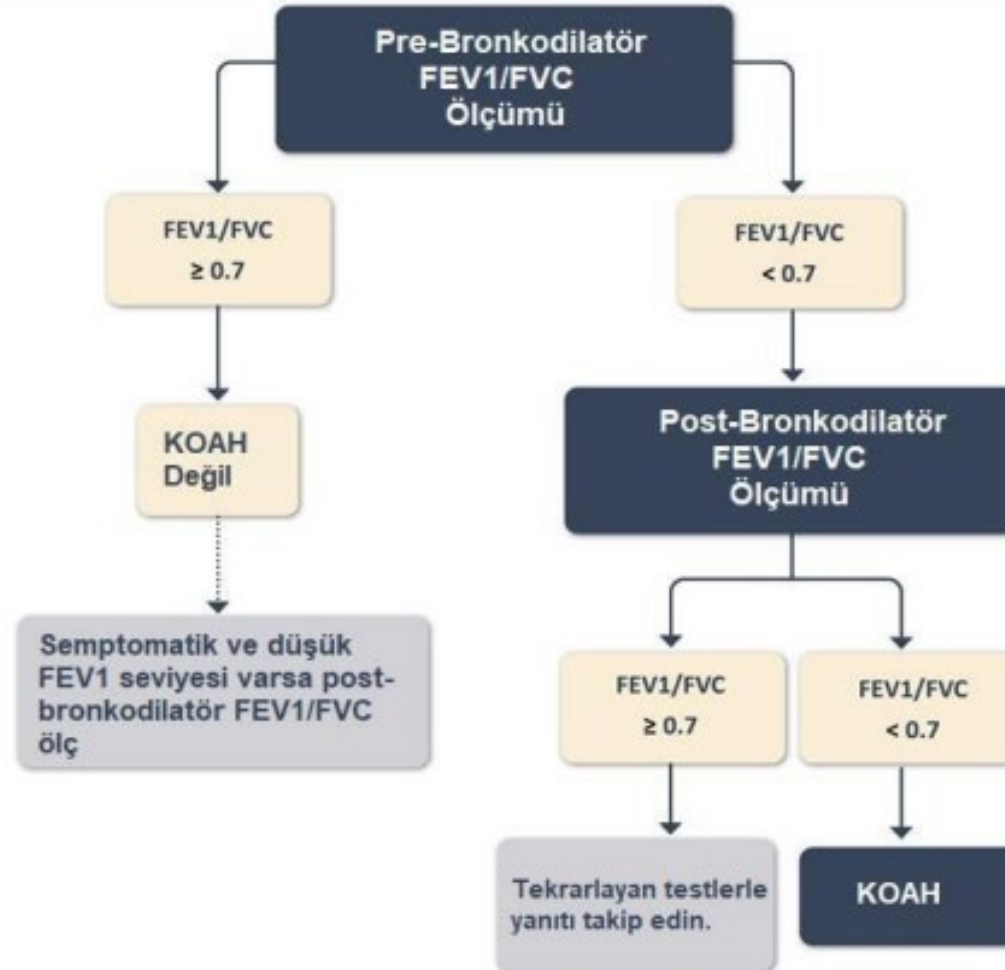
Tanım

- ❖ KOAH, hava yollarındaki (bronşit, bronşiolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) anormallikler sonucu oluşan,
- ❖ Kalıcı, sıklıkla ilerleyici hava akımı tıkanıklığına bağlı kronik solunum semptomları (dispne, öksürük, balgam üretimi ve/veya alevlenmeler) ile karakterize,
- ❖ Heterojen bir akciğer hastalığıdır.

GOLD 2025

Tanı

Pre- ve Post- Bronkodilatör Spirometri

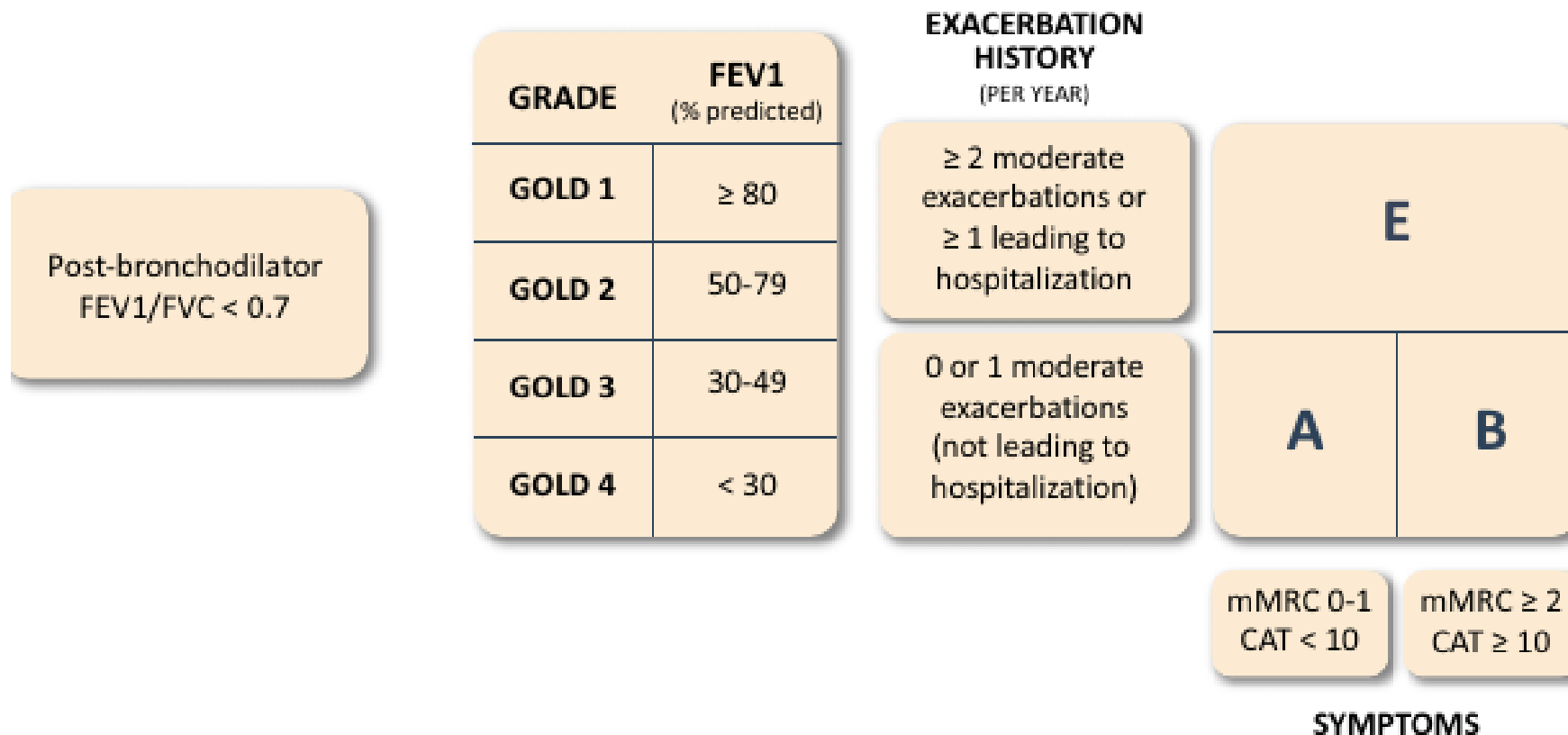


GOLD 2025

mMRC

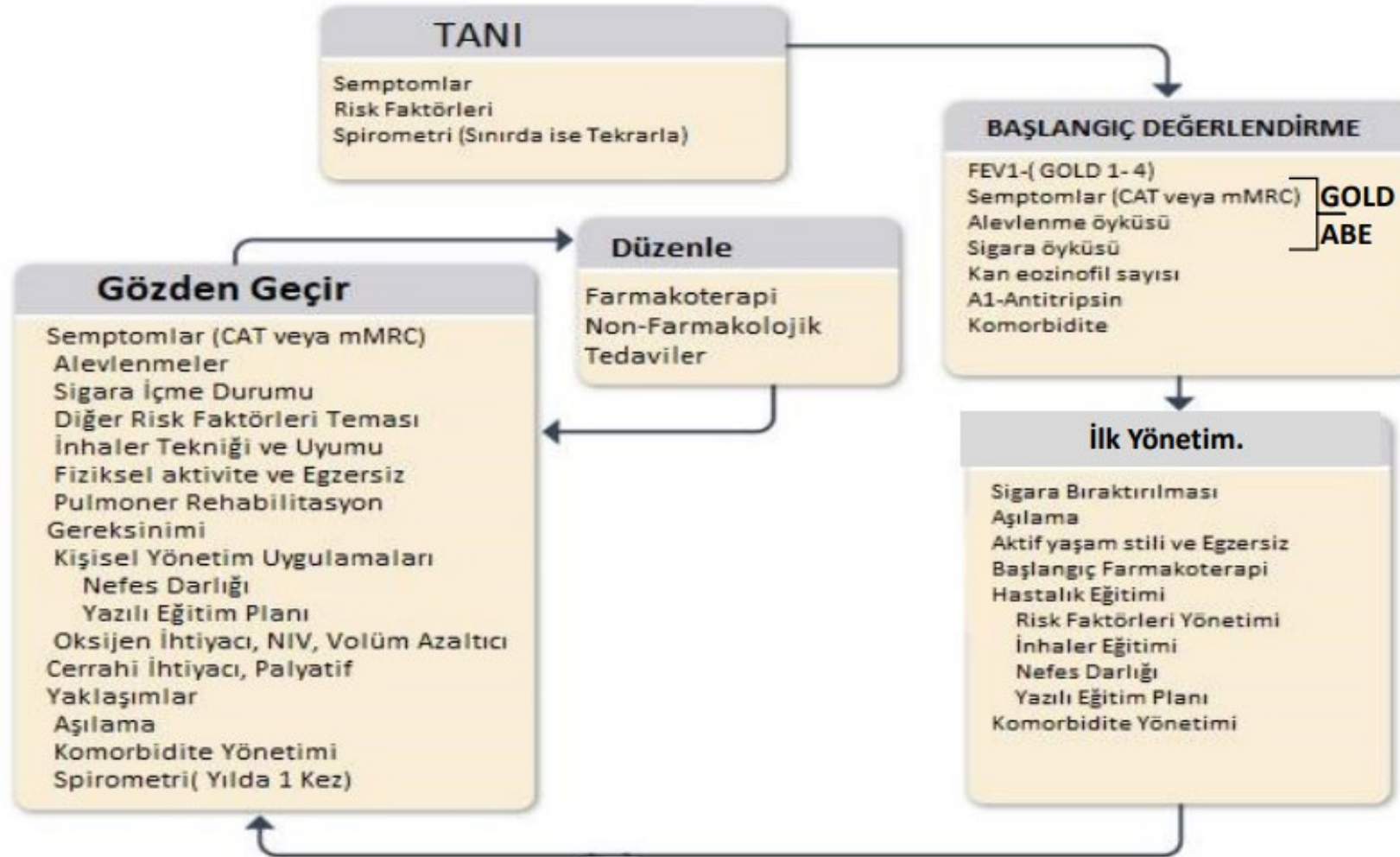
Derece	Tanım
mMRC 0	Yalnızca ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
mMRC 1	Yalnızca düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
mMRC 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
mMRC 3	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
mMRC 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

EVRELEME-SINIFLAMA

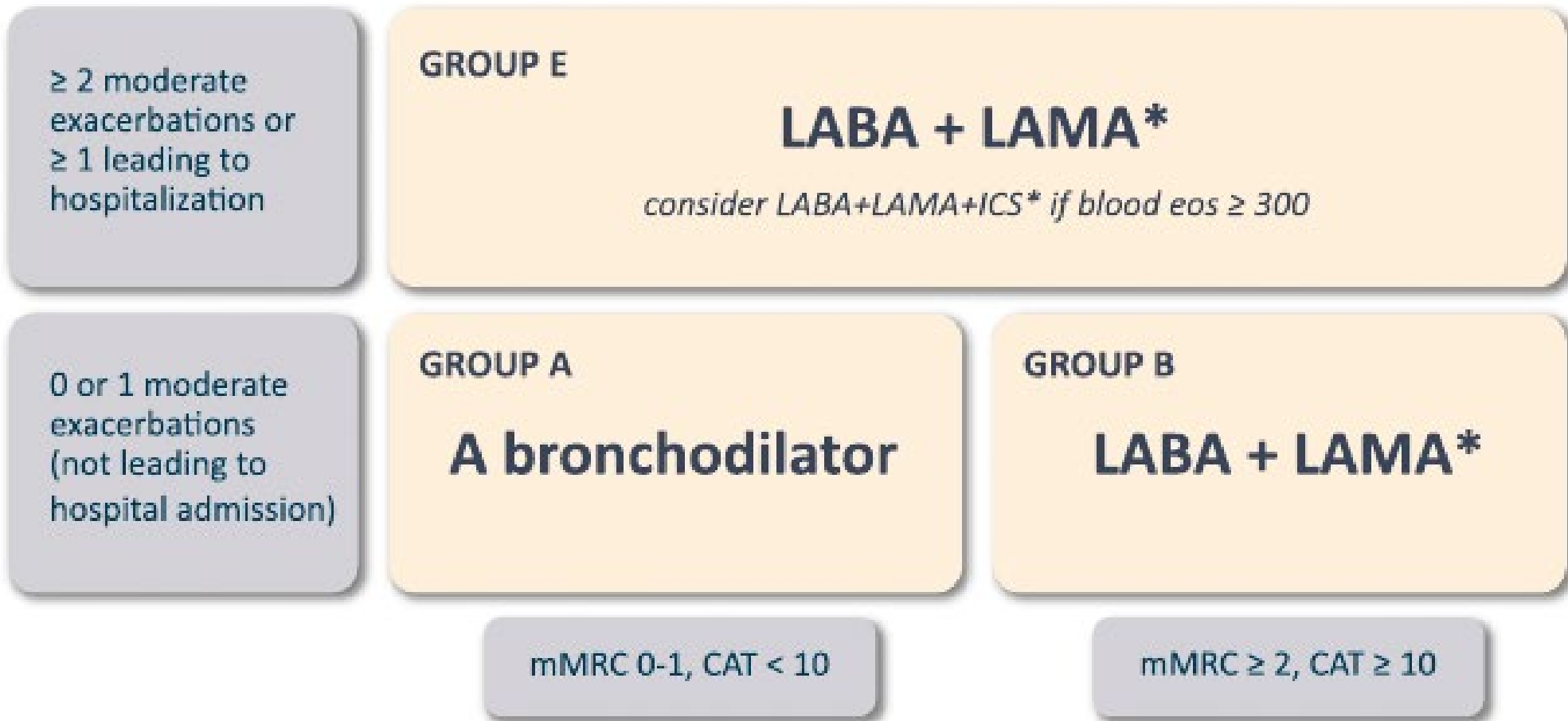


KOAH YÖNETİMİ

KOAH Yönetimi



BAŞLANGIÇ FARMAKOLOJİK TEDAVİ



BAŞLANGIÇ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- İnhaler tedavi KOAH tedavisinin temel taşı olduğundan, bu cihazların uygun kullanımı tedavinin fayda-risk oranını optimize etmek için çok önemlidir.
- Bu, hastanın eğitilmesini ve bilgilendirilmesini gerektirir.
- Etkin kullanımlarını sağlamak için düzenli değerlendirme gerekir.



BAŞLANGIÇ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- **Başlangıç farmakolojik tedavi:**

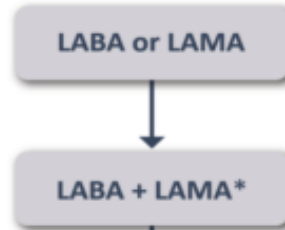
- **Grup A'**daki hastaların tedavisi değişmemiştir.
- **Grup B'**daki hastalar için artık ikili uzun etkili bronkodilatör kombinasyonu (LABA + LAMA) önerilmektedir.
- **Grup E'**daki hastalar için, eozinofil >300 hücre/ μ l olan ve üçlü tedaviye (LABA+ LAMA+İKS) başlamanın düşünülebileceği hastalar dışında, LAMA + LABA önerilen başlangıç tedavisidir.
- KOAH'ta (LABA + ICS) kullanımı artık önerilmemektedir.
- Bir İKS endikasyonu varsa, LABA/LAMA/İKS'nin, LABA/İKS'den daha üstün olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tercih edilen seçimdir.
- KOAH'lı hastada eşlik eden astım varsa, astım varmış gibi tedavi edilmelidirler.

TAKİP FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- GOLD 2025, idame tedavisinin iki temel tedavi edilebilir özelliğe dayandırılmasını önerir: **Dispne** ve **Alevlenme**.
- Başlangıç tedavisine yanıt uygunsa devam et, değişiklik yapma.
- EĞER DEĞİLSE:
 - İnhaler tekniğe uyumu ve olası komorbiditeleri kontrol et
 - Hedeflenecek baskın özellik hangisi? (dispne vs alevlenme)
 - Hem alevlenmelerin hem de dispnenin hedeflenmesi gerekiyorsa alevlenme yolunu kullan.

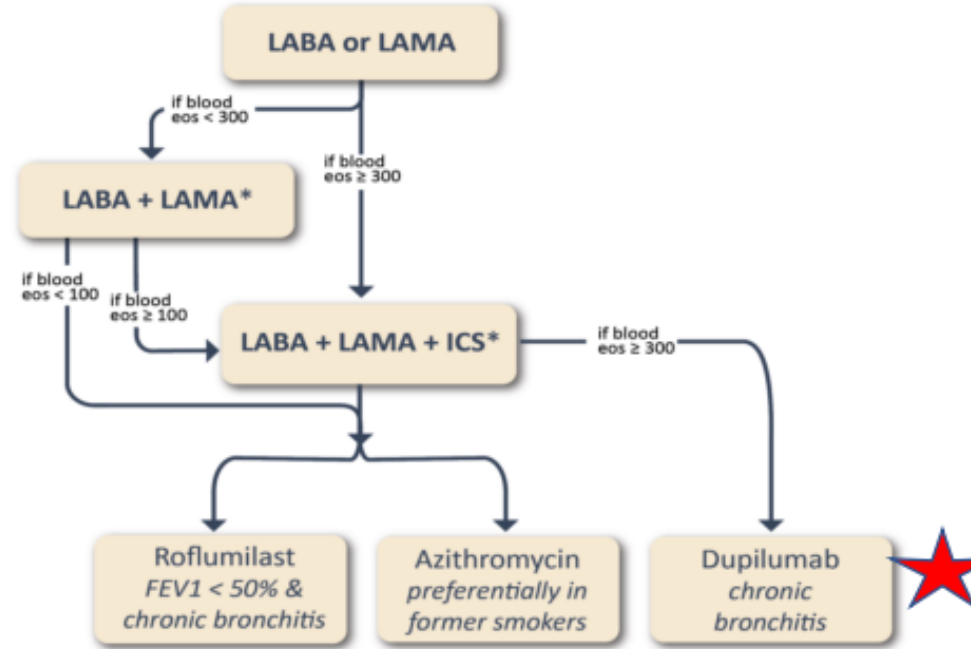
Takip Farmakolojik Tedavi

DİSPNE



- İnhaler cihazını veya molekülü değiştirmeyi düşün
- Non-farmakolojik tedavileri uygula
- Ensifentrin eklemeyi düşün
- Dispnenin diğer nedenlerini araştır (ve tedavi et)

ALEVLENMELER



* Tek inhaler tedavi multipl inhaler tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.

Pnömoni veya diğer yan etkiler varsa İKS kesilmesi düşünülebilir. Kan Eoz ≥ 300 h/uL olan İKS kesilen vakada alevlenme olasılığı daha yüksek.

Alevlenmeler, yıllık alevlenme sayısını ifade eder.

* Tekli inhaler tedavi, çoklu inhalerlere göre daha uygun ve etkili olabilir.**
Pnömoni veya diğer önemli yan etkiler varsa İKS doz azaltılmasını düşün.

Farmakolojik Tedavi'de İKS

Strongly favors use

History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD[#]

≥2 moderate exacerbations of COPD per year[#]

Blood eosinophils ≥300 cells·μL⁻¹

History of, or concomitant asthma

Favors use

1 moderate exacerbation of COPD per year[#]

Blood eosinophils 100 to <300 cells·μL⁻¹

Against use

Repeated pneumonia events

Blood eosinophils <100 cells·μL⁻¹

History of mycobacterial infection

Takip Farmakolojik Tedavi

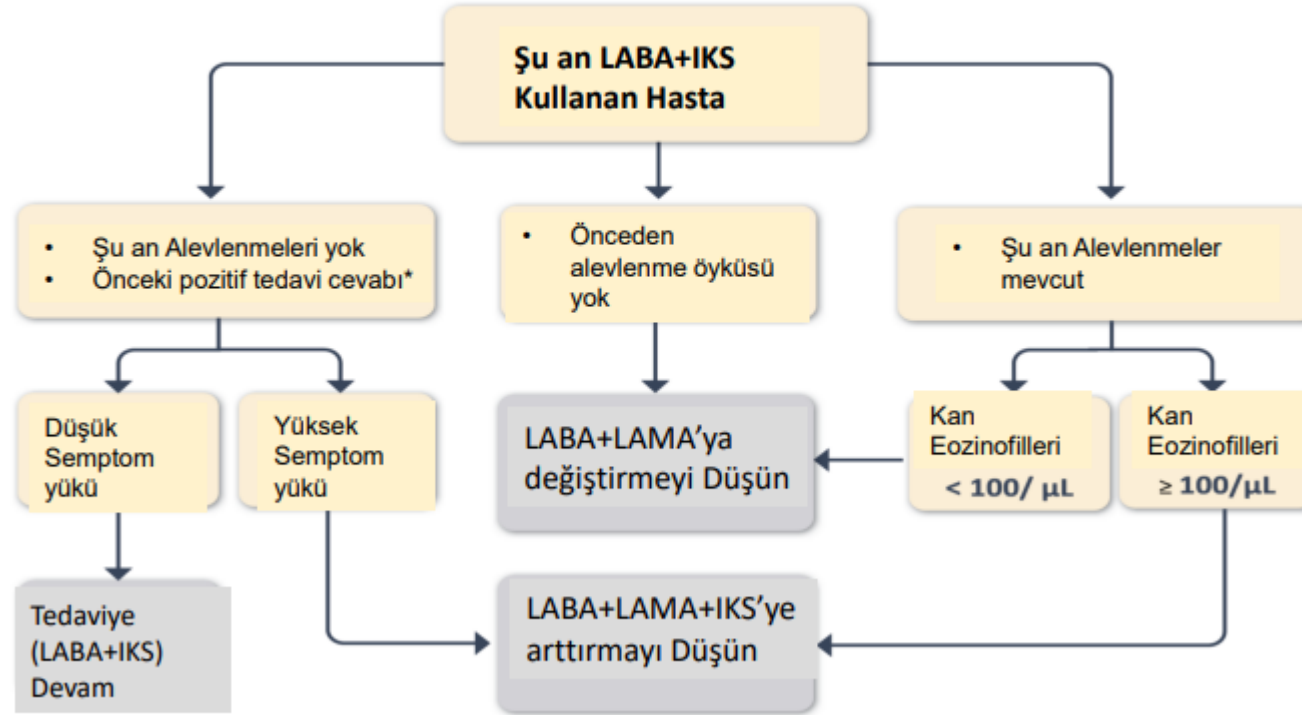
- Farmakolojik tedavisi deęiřtirilen hastalar yakından izlenmelidir.
- Pnömoni veya diğer önemli yan etkiler gelişirse İKS'nin azaltılması düşünölebilir.
- Kan eozinofil sayısının>300 hücre/ μ l olması durumunda, İKS dozunun azaltılmasının alevlenme gelişimi ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir.
- KOAH'ı olan -her ne sebeple olursa olsun- LABA + İKS ile tedavi edilmişse ve semptomlar ve alevlenmeler açısından iyi kontrol ediliyorsa, LABA + İKS'ye devam edilebilir.
- Ancak, dispneik kalmaya devam ederlerse, LABA + LAMA'ya geçilmesi düşünölmeli ve daha fazla alevlenme yaşarlarsa, tedavi LABA + LAMA + ICS'ye yükseltilmelidir.

Stabil KOAH'ta Bronkodilatörler

- İnhaler bronkodilatörler (BD) KOAH tedavisinde semptom yönetiminde temel tedavidir **(Kanıt A)**
- İnhaler bronkodilatörler, oral bd tercih edilir **(Kanıt A)**.
- SABA ve SAMA'nın düzenli ve gereğinde kullanımı FEV1 ve semptomları iyileştirir **(Kanıt A)**
- FEV1 ve semptomları iyileştirmede SABA ve SAMA'nın birlikte kullanımı, bu ilaçların tek başına kullanımına göre daha etkilidir **(Kanıt A)**
- Sadece ara sıra dispnesi olan hastalar hariç, LABA ve LAMA'lar kısa etkili ajanlara tercih edilir **(Kanıt A)**
- LABA ve LAMA'lar akciğer fonksiyonunu, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır **(Kanıt A)**
- Alevlenme **(Kanıt A)** ve hospitalizasyon sıklığını **(Kanıt B)** azaltmada LAMA'lar LABA'lara göre daha etkilidir.
- Uzun etkili BD tedavisi başlanacağında LABA+LAMA kombinasyonu tercih edilir. Tekli uzun etkili bd kullanan persistan semptomu olan hastalarda ikili uzun etkili tedaviye basamak arttırmak gerekir **(Kanıt A)**.
- LABA+LAMA kombinasyonu FEV1'i artırmada ve semptomları azaltmada monoterapiden üstündür **(Kanıt A)**. LABA+LAMA kombinasyonu alevlenme sıklığını azaltmada monoterapiye üstündür **(Kanıt B)**.
- Tek cihaz ile tedavi, multipl cihaz ile tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.
- **Ensifentrin**; akc fonksiyonu **(Kanıt A)**, dispne **(Kanıt A)** ve yaşam kalitesinde **(Kanıt A)** anlamlı iyileşme sağlar.
- Stabil KOAH'ta Teofilin az miktarda bronkodilatör etkiye sahiptir **(Kanıt A)** ve orta dereceli semptomatik yarar sağlar **(Kanıt B)**.

Takip Farmakolojik Tedavi

LABA+IKS Kullanan Hastanın Yönetimi



Takip Farmakolojik Tedavi

Stabil KOAH'ta Anti-inflamatuvar Tedaviler

İnhaler Kortiko- steroidler

(IKS)

- IKS ile düzenli tedavi, özellikle ağır hastalarda pnömoni riskini artırır (**Kanıt A**).
- LABA/IKS kombinasyonu, orta-çok ağır alevlenmeleri olan KOAH hastalarında, alevlenmeleri azaltmada, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmede mono komponentlerinden daha etkilidir (**Kanıt A**).
- KOAH'ta LABA/IKS kullanımını teşvik etmiyoruz. **IKS için bir endikasyon var ise, LABA/LAMA/IKS** kombinasyonunun LABA/IKS'ye üstün olduğu gösterilmiş, bu nedenle tercih edilen seçimdir.
- LABA/LAMA/IKS üçlü inhaler tedavi; LABA/IKS, LABA/LAMA ve LAMA tedavileri ile karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonları, semptomlar ve yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**). Son veriler LABA/LAMA fix doz kombinasyon tedavisine karşı üçlü inhaler tedavilerin; semptomatik, sık ve/veya ağır alevlenmeleri olan KOAH hastalarında mortalite üzerine faydalı etkilerini desteklemektedir.
- KOAH'lı hastalarda astım özellikleri varsa, tedavi her zaman bir IKS içermelidir.
- IKS kullanımından bağımsız, kan Eoz sayısı <%2 olanlarda pnömoni riskinin arttığına kanıtları mevcuttur (**Kanıt C**).
- Kombinasyon tek veya multipl inh tedavi ile verilebilir. Tek inh tedavi, multipl inh tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.

Oral Glukokortikoidler

- Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı; faydalarının kanıtı olmamakla (**Kanıt C**) birlikte, çok sayıda yan etkilere (**Kanıt A**) sahiptir.

PDE İnhibitörleri

- Kronik Bronşitli, ağır-çok ağır, alevlenmel öyküsü olan KOAH hastalarında; **Roflumilast** akciğer fonksiyonlarını iyileştirir, orta ve ağır alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**).
- **Ensifentirin** akciğer fonksiyonlarını iyileştirir (**Kanıt A**) fakat alevlenmeler üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.



Takip Farmakolojik Tedavi

Stabil KOAH'ta Anti-inflamatuar Tedaviler

Antibiyotikler	• Uzun dönem Azitromisin ve Eritromisin alevlenme sıklığını azaltır (Kanıt A). • Uygun tedaviye rağmen alevlenmeleri olan <u>tercihen</u> (ancak yalnızca değil) <u>eski sigara içenlerde</u> Azitromisin düşünülebilir (Kanıt B). • Azitromisin ile tedavi; bakteriyel direnç artışı (Kanıt A) ve işitme kaybı (Kanıt B) ile ilişkilidir.
Mukoregülatuar & Antioksidanlar	• Seçilmiş popülasyonda düzenli Erdosteine, Karbositin ve NAC gibi mukolitikler, alevlenme riskini azaltır (Kanıt B). • Antioksidan mukolitikler seçilmiş hastalarda tavsiye edilir (Kanıt A).
Biyolojikler	• Kronik bronşiti, alevlenme öyküsü olan orta-ağır KOAH hastalarında kan Eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{L}$; Dupilumab alevlenmeleri azaltır, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirir (Kanıt A)
Diğer Anti-Inflamatuar Ajanlar	• Sitatin tedavisi alevlenmeleri önlemek için önerilmez (Kanıt A). • Simvastatin, statin endikasyonu olmayan artmış alevlenmeleri olan KOAH hastalarında alevlenmeleri önlemez (Kanıt A). Fakat gözlemsel çalışmalar kardiyovasküler ve metabolik endikasyonlar için statin kullanan KOAH hastalarında bazı pozitif etkilere sahip olabildiğini destekler (Kanıt C). • Lökotren modifiye ediciler, KOAH hastalarında yeterince test edilmemiştir.

Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörü

- ❖ PDE-4 inhibitörü (Roflumilast); cAMP'nin intrasellüler yıkımını azaltarak antiinflamatuvar etkili, 1x500 mg Oral
- ❖ Alevlenme öyküleri olan, ağır-çok ağır KOAH (FEV1 <%50), kronik bronşit. Orta ve ağır alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.
- ❖ Ayrıca LABA/IKS veya uzun etkili BD tedavilere eklendiğinde akciğer fonksiyonları üzerine de etkili olmuştur.
- ❖ Alevlenme nedeniyle hospitalize olan hastalarda faydalarının daha fazla olduğu görülmüş.
- ❖ Yan etkiler: En sık; diyare, mide bulantısı, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozukluğu ve baş ağrısıdır. Yan etkiler geri dönüşümlü, zamanla azalıyor. Zayıf ve depresyonu olan hastalarda dikkat edilmesi önerilmiş.

Fosfodiesteraz 3 ve 4 (PDE3&PDE4) İnhibitörü

- ❖ Hem anti-inflamatuar aktiviteye hem de bronkodilatör etkilere sahip, PDE3 ve PDE4'ün inh (Ensifentrin); 2x1 nebül
- ❖ PDE3 inh; cGMP seviyesini modüle ederek düz kas relaksasyon ile bronkodilatasyon ve PDE4 inh ile de intrasellüler cAMP arttırarak antiinflamutuar
- ❖ Faz 3 çalışmalarında akciğer fonksiyonu ve dispnede anlamlı iyileşme görülmüş.
- ❖ Alevlenme oranında azalma görülmüş ancak hasta popülasyonu alevlenme riski için zenginleştirilmemiş. Ayrıca bu çalışmalar Ensifentrinin LABA+LAMA veya LABA+LAMA+ICS'nin üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmamıştı. Bu nedenle GOLD 25'de tedavi algoritmasına yerleştirilmesinde zorluk yaşandığı belirtilmektedir.

Uzun süreli antibiyotik kullanımı

- ❖ Alevlenmeleri olan KOAH hastalarında; bir yıl boyunca Azitromisin (250 mg/gün veya haftada üç kez 500 mg) veya Eritromisin (2x250 mg/gün), rutin tedaviye kıyasla alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir.
- ❖ Azitromisin kullanımı; bakteriyel direnç insidansında artış, QTc aralığının uzaması ve işitme testlerinde bozulma ile ilişkilendirilmiş.
- ❖ Bir post-hoc analizde aktif sigara içenlerde faydasının daha az olduğu görülmüş.
- ❖ Moksifloksasin ve Doksisiklin ile yapılan çalışmalarda => fayda Ø

Biyolojik Ajanlar

- ❖ IL-4 ve IL-13 için insan monoklonal antikoru (Dupilumab); 2 faz 3, çift kör, randomize çalışmada LABA+LAMA+ICS tedavisine rağmen son bir yılda ≥ 2 orta şiddette alevlenme veya ≥ 1 ağır alevlenme öyküsü olan, kronik bronşit ve eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L olan KOAH hastalarında => 52 hafta boyunca daha az alevlenme, daha iyi akciğer fonksiyonu ve daha iyi yaşam kalitesi görülmüştür. ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır.
- ❖ Anti-IL5 (Mepolizumab) ve anti-IL5R (Benralizumab); eozinofilik/tip 2 inflamasyonu olan KOAH hastalarında çalışmaları devam ediyor. KOAH için henüz onay almadılar.

Diğer Farmakolojik Tedaviler

Alfa-1 Antitripsin
Replasman Tedavisi

İntravenöz replasman tedavisi amfizemin progresyonunu yavaşlatabilir **(Kanıt B)**

Anti-tüssifler

KOAH hastalarında anti-tüssiflerin faydalı rolüne dair kesin kanıt yoktur **(Kanıt C)**

Vazodilatörler

Vazodilatörler sonuçları iyileştirmez ve oksijenizasyonu kötüleştirebilir **(Kanıt B)**

Opioidler

Düşük doz uzun etkili oral ve parenteral opioidler ağır KOAH hastalarında dispne tedavisi için düşünülebilir **(Kanıt B)**

Pulmoner HT
tedavisi

Primer pulmoner HT için onaylanmış ilaçlar, KOAH'a sekonder pulmoner HT olan hastalar için tavsiye edilmez **(Kanıt B)**

NONFARMOKOLOJİK TEDAVİLER

- **Eğitim:** Tüm hastalara KOAH ve tedavisi hakkında temel bilgiler verilmelidir (solunum ilaçları ve inhalasyon cihazları), nefes darlığını azaltma stratejileri
- **Sigara bırakma:** KOAH'lı kişilerin yaklaşık %40'ı sigara içmeye devam etmektedir. Bu durum hastalığın prognozu ve ilerlemesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Tüm hastalara sigara bırakmaları için yardım ve tedavi önerilmelidir.
- **Fiziksel aktivite:** KOAH hastalarında fiziksel aktivite azalır, bu nedenle tüm KOAH hastaları fiziksel aktiviteye devam etmeleri için teşvik edilmelidir.



NONFARMOKOLOJİK TEDAVİLER

- **Aşılama:** Yerel kılavuzlara bağlı olarak, hastalara influenza ve pnömokok aşısı, Covid aşısı önerilmelidir.
- **Pulmoner rehabilitasyon:** Toplum ve ev temelli olmak üzere pulmoner rehabilitasyon faydalıdır. Buna göre, Yüksek semptom yükü ve alevlenme riski olan hastalara önerilir (GOLD B ve E grupları). Bireyin KOAH özellikleri ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- **Oksijen tedavisi ve solunum desteği:** Uzun süreli oksijen tedavisi ve ventilatör desteğinin reçetelenmesi için kriterler değişmemiştir.
 - **USOT:** a) Kronik solunum yetmezliği olanlarda; (istirahat veya egzersiz halinde) PaO₂ (Parsiyel Oksijen Basıncı) ≤ 55 mmHg veya SaO₂ (Oksijen Saturasyonu) ≤ 88 olması halinde,
 - b) Korpulmonale varlığında; PaO₂ 'de 55-59 mmHg veya SaO₂ ≤ 89 ile birlikte EKG'de "P Pulmonale" bulgusu olması veya Hematokrit $> \% 55$ veya Konjestif yetmezlik olması halinde,
 - **BPAP:** a) PaCO₂ ≥ 55 mmhg veya
 - b) PaCO₂ 50-54 mmHg arasında ise en az 2 lt/dk akım hızında nazal O₂ desteği altında noktürnal O₂ saturasyonunun 5 dk süreyle kesintisiz $\leq \%88$ veya
 - c) PaCO₂ 50-54 mmHg arasında olup, bir yılda ikiden fazla hiperkapnik atak nedeniyle hastaneye yatırılan,

AŞILAMA

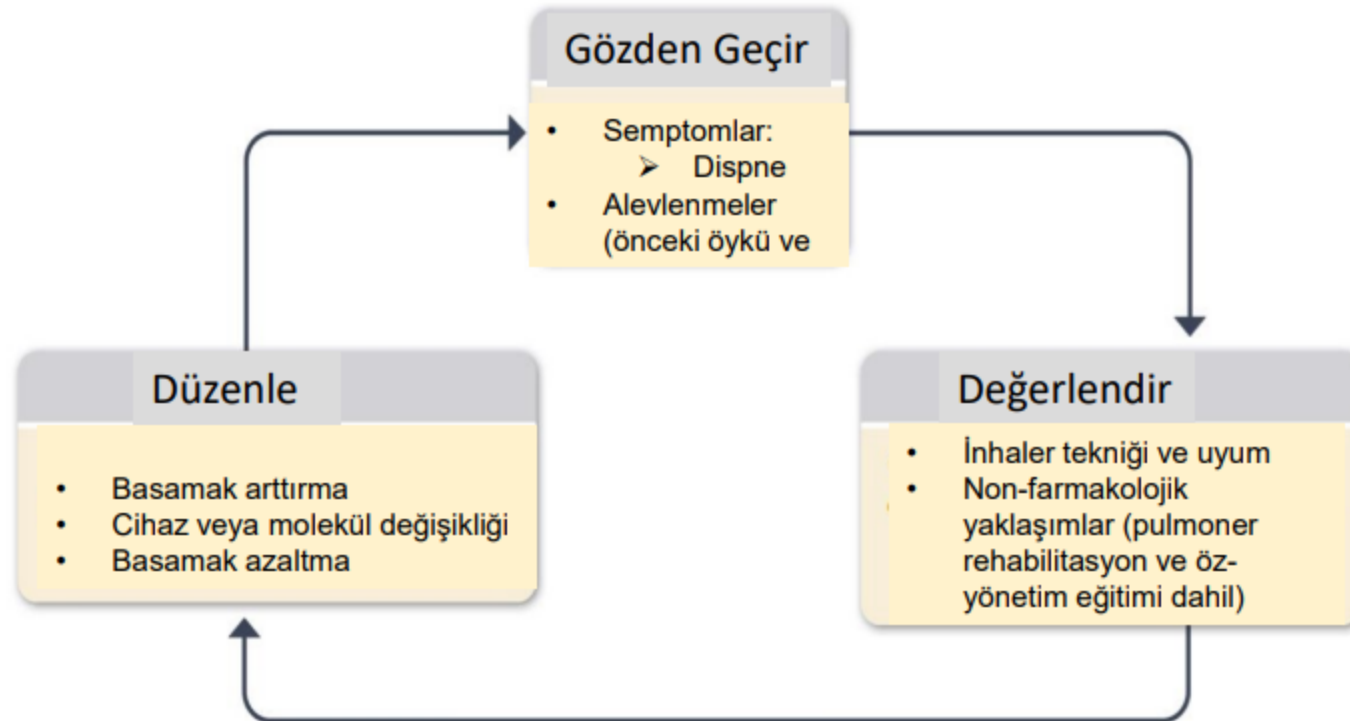
Stabil KOAH için Aşılama

KOAH hastası ilgili yerel rehberlerin doğrultusunda tavsiye edilen tüm aşıları olmalıdır:

- Yıllık İnfluenza aşısı **(Kanıt B)**
- COVID (SARS-CoV-2) aşısı için DSÖ ve CDC'nin güncel tavsiyelerine göre yapılmalı **(Kanıt B)**
- Ya tek doz 21-valan Konjuge Pnömonokok aşısı (PCV21), ya da tek doz PCV20 CDC'nin önerdiği gibi önerilmektedir **(Kanıt B)**. Pnömonokok aşısının KOAH hastalarında alevlenmesi ve Toplum Kökenli Pnömoni sıklığını azalttığı gösterilmiştir **(Kanıt B)**.
- Respiratuar Sinsityal Virüs aşısı; ≥60 yaş bireyler ve/veya kronik kalp veya akciğer hastalığı olanlara CDC tarafından önerilmektedir **(Kanıt A)**.
- Tdap (dTdap/dTPa); CDC'nin önerdiği gibi adolesan dönemde aşı olmayan KOAH hastaları için boğmaca (kronik öksürük) karşı koruyucudur **(Kanıt B)**.
- Zoster aşısı; CDC'nin önerdiği gibi >50 yaş KOAH hastaları için zona hastalığına karşı koruduğu için önerilmektedir **(Kanıt B)**.

KOAH Yönetim Döngüsü

Yönetim Döngüsü

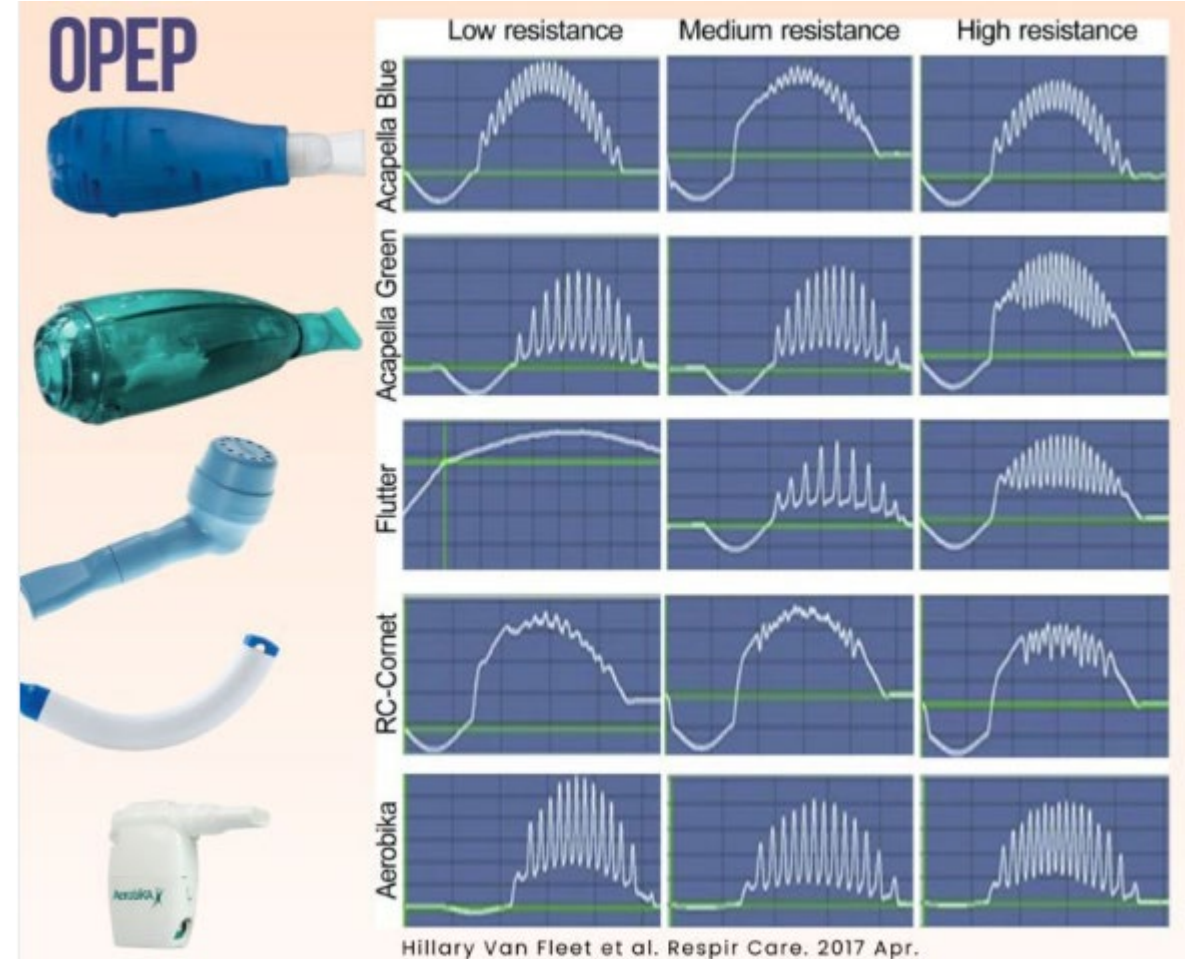


NONFARMOKOLOJİK TEDAVİLER-KB

- **Kronik bronşit (KB):** Birbirini izleyen 2 yıl boyunca yılda en az 3 ay öksürük ve balgam çıkarma (bunu açıklayabilecek başka bir nedenin olmaması durumunda) olarak tanımlanır.
- KOAH hastalarında KB prevalansı %27-35 arasında değişir. Erkeklerde, genç yaşta, daha fazla paket-yıl sigara içenlerde, daha ciddi hava akımı obstrüksiyonu olanlarda, kırsal kesimde yaşayanlarda ve mesleki maruziyetin arttığı durumlarda daha yüksektir.
- KB, KOAH hastalarında hızlanmış akciğer fonksiyon kaybı, alevlenmeler ve mortalite ile ilişkilidir.

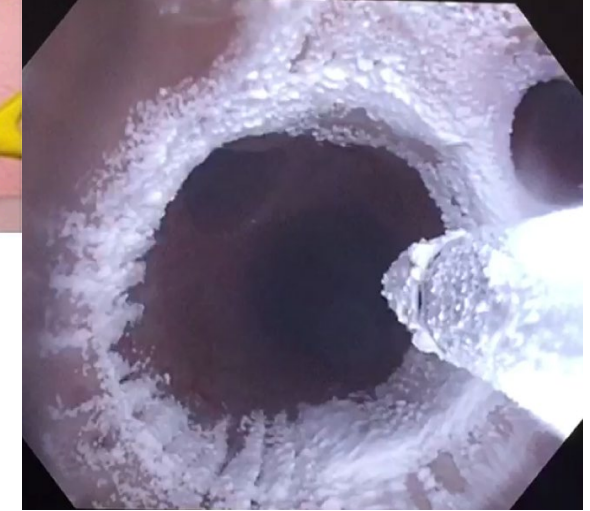
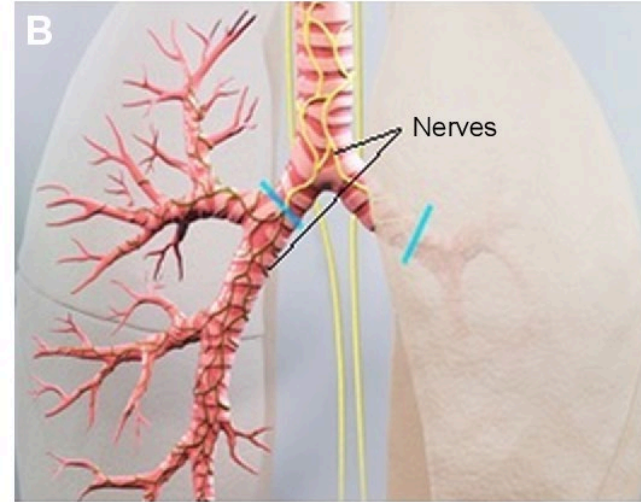
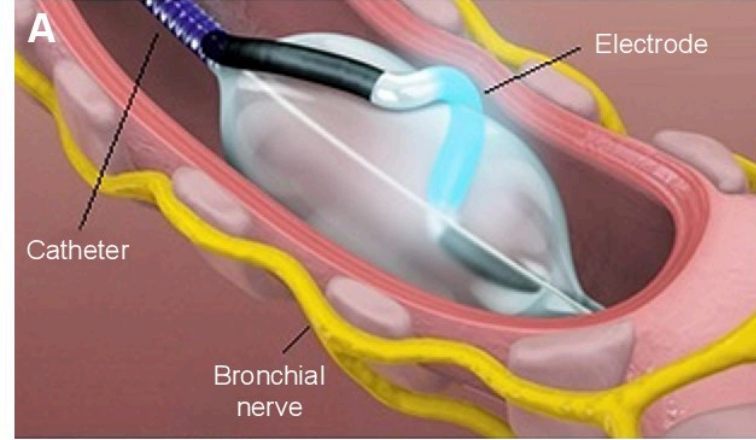
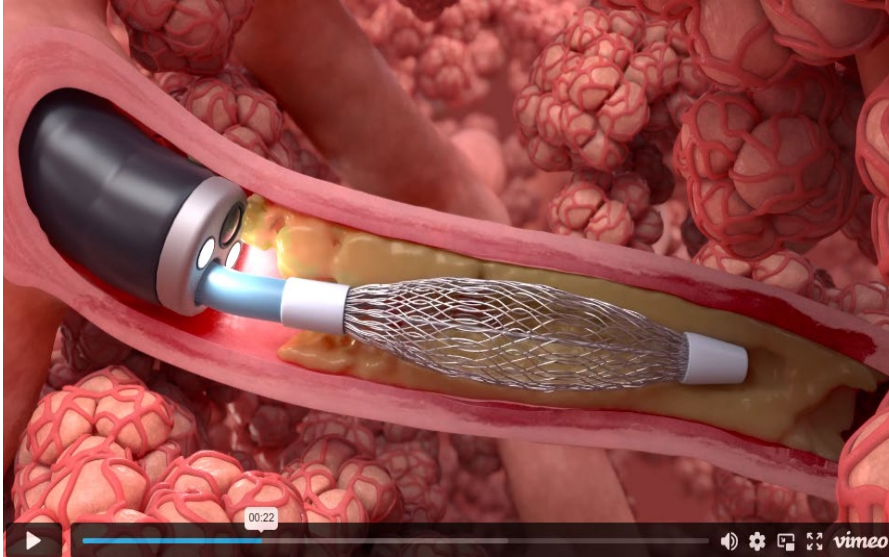
NONFARMOKOLOJİK TEDAVİLER-KB

- KB tedavisi tam olarak Sigaranın bırakılması, LAMA, mukolitikler ve antioksidanlar veya salınlımlı pozitif ekspiratuar basınç (OPEP) tedavisini içerebilir.
- İnhalasyon mukolitikler veya rekombinant insan DNAz kullanımı umut vaat etmemektedir.



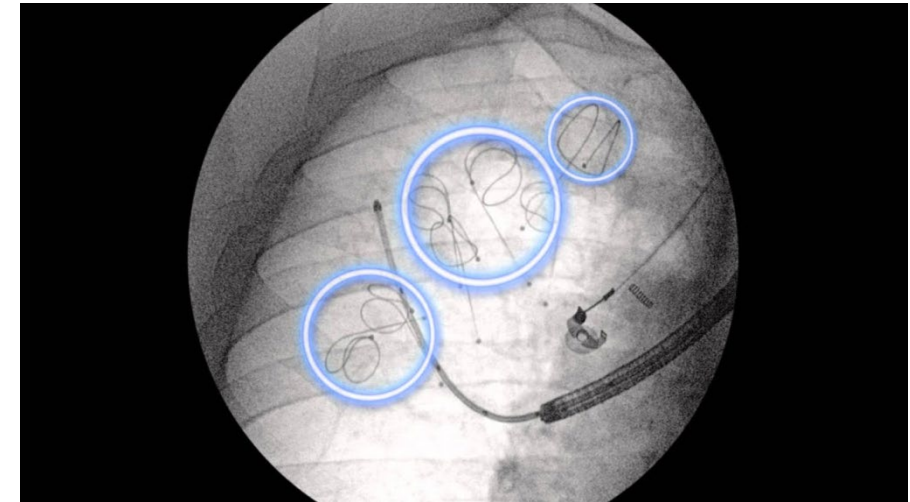
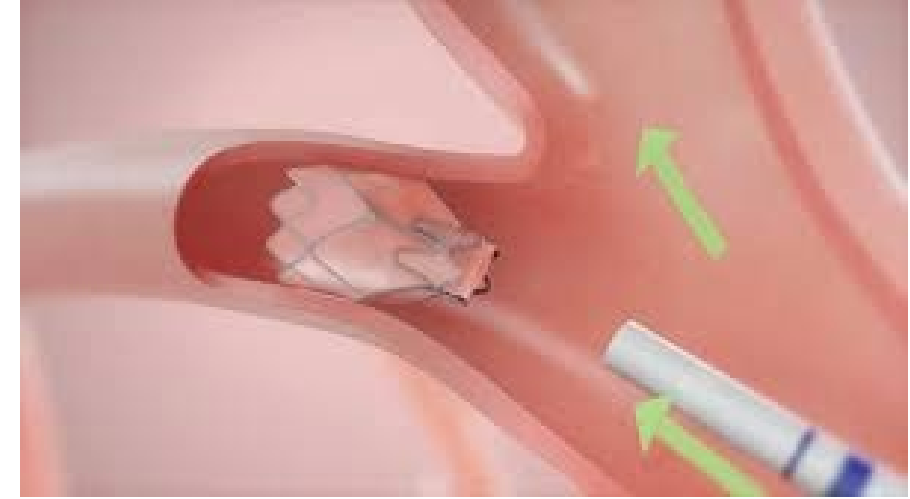
Kronik bronşit

- Sıvı nitrojen ölçülü kriyospray, reoplasti, hedefe yönelik akciğer denervasyonu, Bronkomucocleaner şu anda CB tedavisi için değerlendirilmektedir.

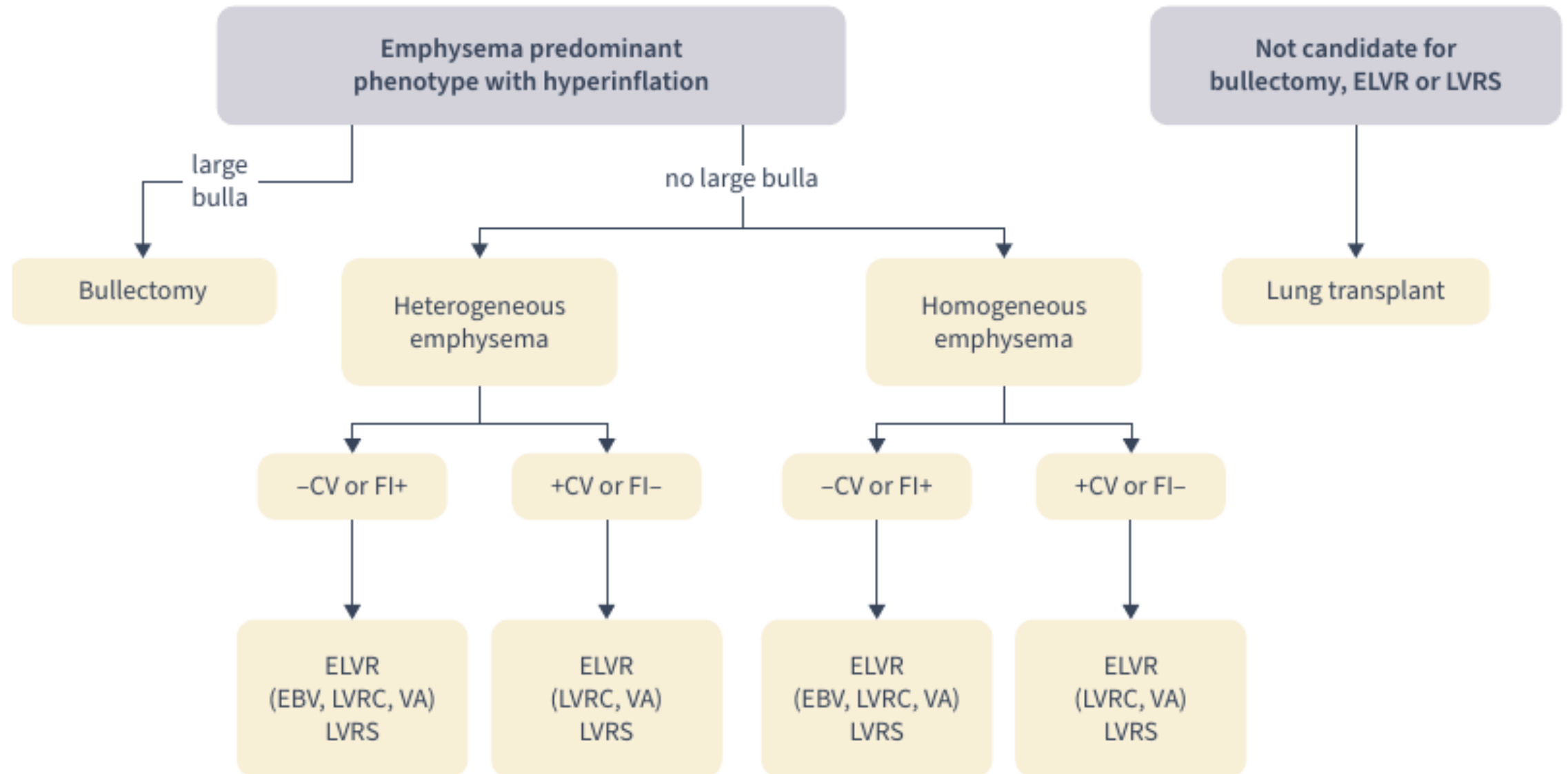


NONFARMOKOLOJİK TEDAVİLER-AMFİZEM

- Cerrahi (LVRS) ve endoskopik (BLVR) akciğer hacmi azaltma:
- Semptomatik heterojen veya homojen amfizemi olan seçilmiş hastalarda ve anlamlı iyileşme sağlar.
- Optimize edilmiş rağmen kontrol edilemeyen amfizem baskın hastalarda LVRS veya BLVR ile dirençli hiperinflasyon redüksiyonu düşünülebilir.
- Dev bülü olan hastalarda cerrahi büllektomi bir seçenektir.



İlerlemiş amfizemde cerrahi ve girişimsel tedaviler



KOAH'ta Akciğer Fonksiyonlarında Azalma ve Mortalitenin Azaltılması

- Farmakoterapinin akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltma potansiyeli vardır, ancak tüm hastalar akciğer fonksiyonlarında hızlı bir gerileme göstermediğinden hangi hastaların daha fazla fayda görebileceğini bilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Öte yandan, bir dizi farmakolojik ve nonfarmakolojik müdahale seçilmiş KOAH hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır.
- Bu durum, hedefe yönelik vaka bulma stratejilerinin uygulanması, yeterli hasta karakterizasyonunun yapılması ve uygun bireyselleştirilmiş tedavinin sağlanması ihtiyacını göstermektedir.

KOAH Hastalarında Mortaliteyi Azaltan Müdahaleler

Evidence Supporting a Reduction in Mortality with Pharmacotherapy and Non-pharmacotherapy in COPD Patients

Table 3.6

Therapy	RCT*	Treatment effect on mortality	Patient characteristics
Pharmacotherapy			
LABA+LAMA+ICS ¹	Yes	Single inhaler triple therapy compared to dual LABD therapy relative risk reduction: IMPACT: HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99) ^{1a} ETHOS: HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80) ^{1b}	Symptomatic people with a history of frequent and/or severe exacerbations
Non-pharmacological Therapy			
Smoking cessation ²	Yes	HR for usual care group compared to intervention group (smoking cessation) HR 1.18 (95% CI: 1.02, 1.37) ²	Asymptomatic or mildly symptomatic
Pulmonary rehabilitation ^{3a}	Yes	Old trials: RR 0.28 (95% CI 0.10, 0.84) ^{3a} New trials: RR 0.68 (95% CI 0.28, 1.67) ^{3b}	Hospitalized for exacerbations of COPD (during or ≤ 4 weeks after discharge)
Long-term oxygen therapy ⁴	Yes	NOTT: ≥ 19 hours of continuous oxygen vs ≤ 13 hours: 50% reduction ^{4a} MRC: ≥ 15 hours vs no oxygen: 50% reduction ^{4b}	PaO ₂ ≤ 55 mmHg or < 60 mmHg with <i>cor pulmonale</i> or secondary polycythemia
Noninvasive positive pressure ventilation ⁵	Yes	12% in NPPV (high IPAP level) and 33% in control HR 0.24 (95% CI 0.11, 0.49) ⁵	Stable COPD with marked hypercapnia
Lung volume reduction surgery ⁶	Yes	0.07 deaths/person-year (LVRS) vs 0.15 deaths/person-year (UC) RR for death 0.47 (p = 0.005) ⁶	Upper lobe emphysema and low exercise capacity

KOAH Hastalarında Alevlenmeyi Azaltan Müdahaleler

KOAH Alevlenme Sıklığını Azaltan Girişimler

Intervention Class	Intervention
Bronchodilators	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Corticosteroid-containing regimens	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast, Dupilumab 
Anti-infectives	Vaccines Long Term Macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine Erdosteine
Various others	Smoking Cessation Rehabilitation Lung Volume Reduction Vitamin D Shielding measures (e.g., mask wearing, minimizing social contact, frequent hand washing)

