

Extrafinom fix hármas kombinációval végzett való élet vizsgálat eredményei

TRICOP VIZSGÁLAT

dr. Sánta Balázs, dr. Keglevich András, dr. Kovács Tamás

Chiesi Hungary Kft., Budapest

A COPD-s betegek kezelésére a fix hármas (ICS-LABA-LAMA) kombinációk hazánkban 2018-tól elérhetőek. Az eddig megismert eredmények többsége randomizált klinikai vizsgálatokból (RCT) származott, amik elsősorban a készítmény hatékonyságát igazolták a törzskönyvezési folyamat során. Azt követően, hogy a COPD-s betegek széles köre számára elérhetővé váltak a fix hármas kombinációk, azok hatásosságát és tolerálhatóságát való élet vizsgálatokban is elemezték. Ilyen, beavatkozással nem járó vizsgálat (NIS) volt az osztrák betegek körében végzett TRICOP study, amelyben COPD-s betegek körében vizsgálták az extrafinom beklometazon-dipropionát (BDP), a formoterol-fumarát (FF) és a glikopirronium-bromid (G) (Trimbow® 87/5/9 µg) tüdőfunkcióra, exacerbációkra kifejtett hatását, tolerálhatóságát, valamint a tüneti és CAT-pontszámok változását. 265 közepesen súlyos vagy nagyon súlyos légúti áramláskorlátozottsággal (GOLD 2–4 stádium: 96,2%) és a 2018-as GOLD ajánlás definíciója szerint tartós tünetekkel (GOLD B: 62,3%, GOLD D: 34%) rendelkező beteg vett részt a vizsgálatban. Az alkalmazott kezelés hatására 52 hét elteltével jelentős javulást mutattak ki a tüdőfunkcióban (FEV₁, FEV₁% és FVC; $p < 0,001$) és a tünetek (köhögés, köpet és légszomj; $p < 0,001$) területén is. A 12. héten megfigyelt CAT-pontszám klinikailag releváns javulása 52 hét elteltével is megmaradt a GOLD B és D csoportba tartozó betegeknél ($p < 0,001$). Emellett a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk jelentős, 57,4%-os, illetve 27,3%-os ($p < 0,001$) csökkenését tapasztalták. 52 hét elteltével a betegek 93,7%-a folytatta a kezelést. A vizsgálat eredményei alátámasztják az extrafinom BDP/FF/G biztonságosságát és hatékonyságát COPD-s betegek széles körénél való élet körülmények között.

Kulcsszavak: COPD, fix hármas kombináció, való élet vizsgálat, tüdőfunkció, exacerbáció

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) több mint 380 millió embert érint világszerte. Előfordulási gyakorisága növekszik, egyes régiókban megközelítve a 20%-ot. A kezelési lehetőségek a betegség súlyosságától függenek. Kiemelt cél a tüdőfunkció megőrzése, a tünetek csökkentése és az exacerbációk jövőbeli kockázatának minimalizálása. Emellett fontos cél a betegek általános állapotának és életminőségé-

nek a javítása¹. A stabil COPD kezelésére szolgáló farmakológiai terápiás lehetőségek közé tartozik a hosszú hatású β_2 -agonista (LABA) és a hosszú hatású muszkarin antagonist (LAMA), illetve ezek kombinációja, valamint az inhalatív kortikoszteroiddal (ICS) történő együttes alkalmazása. Ha a kettős terápia (LABA-LAMA, ICS-LABA) mellett is történnek exacerbációk, a GOLD ajánlás a három hatóanyag kombinációjának beállítását javasolja.

Ebben az esetben egy ICS, egy LABA és egy LAMA kerül kombinálásra, amelynek célja az egyes hatóanyagok egyéni kezelési előnyei-
nek maximalizálása.

A klinikai gyakorlatban a hármas terápiát napjainkban széles körben alkalmazzák súlyos COPD-s betegek kezelésére. Egészen a közel-
múltig ez két vagy akár három inhalátor hasz-
nátát is jelentette, ami növelte az eszközhasz-
nálati hibák kockázatát, és adherencia prob-
lémákat is felvetett. A különböző inhalációs
eszközök egyidejű használata csökkenti annak
a lehetőségét, hogy a beteg mindegyik eszközt
tökéletes technikával használja^{2,3}, ami a COPD-s
betegeknél szoros összefüggést mutat azzal,
hogy a tünetek nem kellő mértékben javulnak⁴,
ezért a két hörgőtágító és ICS fix kombinációját
tartalmazó inhalátorokat fejlesztettek ki.

Egy nagy betegszámú, 52 hetes klinikai vizs-
gálat (TRILOGY) eredményei igazolták, hogy az
extrafinom BDP/FF/G egy inhalátorban történő
fix dózisú kombinációja hatékonyabb a tüdő-
funkció javítása, a közepesen súlyos és súlyos
exacerbációk csökkentése és a Szent György kér-
dőívvel (SGRQ) felmért életminőség javítása te-
kintetében, mint az extrafinom beklometazon/
formoterol kombináció⁵. Hasonló klinikai elő-
nyöket figyeltek meg a TRINITY és TRIBUTE
vizsgálatokban. Az előbbi studyban BDP/FF/G
fix hármas kombináció hatását hasonlították
össze LAMA monoterápiával, tiotropiummal⁶.
Ugyanakkor a TRIBUTE vizsgálatban LABA (in-
dakaterol) és a LAMA (glikopirronium) kettős
kombinációjával hasonlították össze az extra-
finom fix hármas kombinációt⁷.

A Chiesi vizsgálatai mellett több randomi-
zált, kontrollált vizsgálat (RCT) is történt más
típusú fix dózisú hármas kombinációkkal, ame-
lyek együttesen több mint 16 000 beteg ada-
tait értékelték. Ezek több szempontból igazol-
ták a fix hármas terápia hatékonyságát súlyos
vagy nagyon súlyos COPD-s betegeknél. Ezek
a klinikai vizsgálatok azonban szigorúan ellen-
őrzött körülmények között zajlottak (sok eset-
ben kizárva a COPD mellett előforduló súlyos
társbetegségeket), és ezért nem nyújtanak kel-

lő információt a kezelés biztonságosságáról és
hatékonyságáról való élet környezetben. Ezért
ezen hiányosság pótlására került megszerve-
zésre egy 52 hetes prospektív, beavatkozással
nem járó vizsgálat (NIS), amelynek célja a fix
dózisú hármas terápia hatásosságának meg-
ítélése volt a COPD tüneteinek csökkentése, a
CAT pontszám és az exacerbációk számának
változása szempontjából. Ezek mellett felmér-
ték a kezelés tolerálhatóságát is⁸.

A vizsgálatban részt vevő pulmonológusok
szabadon döntöttek a kezelés megkezdéséről a
fennálló tünetek és az exacerbációk függvényé-
ben, és ezt követően mérlegelték a beteg be-
vonását a vizsgálatba. A Trimbrow® (BDP/FF/G,
87/5/9 µg) alkalmazási előirat szerinti ajánlott
adagja naponta kétszer (reggel és este) két be-
lélegzés volt. A betegeknél további diagnosz-
tikai vagy egyéb beavatkozás nem történt a
rutinszerű orvosi gyakorlaton túl.

A vizsgálatba 265 közepesen súlyos vagy
súlyos felnőtt COPD-s beteget vontak be
Ausztria több tartományából a 2018-as GOLD
ajánlás⁹ kritériumai szerint, akik a korábban be-
állított ICS és LABA vagy LABA és LAMA kom-
binációval kezelve tünetesek voltak, vagy nem
volt megfelelő az adherenciájuk, ezért a keze-
lőorvos szükségesnek tartotta a terápiaváltást
egy fix dózisú, ICS, LABA és LAMA hármas ke-
zelésre. Azok a betegek, akiket korábban sza-
bad hármas kombinációkkal (3 hatóanyag, 2
inhalációs eszközben) kezeltek, a vizsgálatban
szintén átállításra kerülhettek fix dózisú hár-
mas terápiára. Kizárási kritérium volt a vizsgá-
latot megelőző négy hétben bármilyen klini-
kai vizsgálatban való részvétel, az alkalmazási
előirat ellenjavallatok szakaszában felsorolt
feltétel vagy betegség, továbbá a BDP, FF és
G hatóanyagokkal vagy a készítmény bármely
segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az első vizitnek a COPD-kezelés megvál-
toztatásának az időpontját vették alapul, majd
4–8 hét, 12 hét és 48–56 hét elteltével történ-
tek meg a kontrollvizitek. A vizsgálatba bevont
betegeknél rögzítették a demográfiai és a kór-
történettel kapcsolatos adatokat, a COPD sú-

lyossági fokát és a tünetek súlyosságát az aktuális kezelés előtt. Minden viziten légzésfunkciós vizsgálat történt: értékelték az erőltetett kilégzési másodperctérfogatot (FEV₁), a forszírozott vitálkapacitást (FVC), a kilégzési csúcsáramlást (PEF), a maximális közép-kilégzési áramlás 25% és 50% értékét (MEF25, MEF50), a reziduális volumen (RV) vagy teljes tüdőkapacitás mérésével együtt. A dyspnoe, a köpet és a köhögés tüneti pontszámait egy kérdőív segítségével értékelték, ami a tüneteket „nincs jelen”, „heti < két alkalommal”, „≥ heti két alkalommal” és „naponta” kategóriákba sorolta. Végül a vizsgálat megkezdésekor, 12 hét és 52 hét elteltével a COPD értékelő teszttel (CAT) mérték a tüneti pontszámokat, és a betegeket a légúti áramláskorlátozottság súlyossága (GOLD 1–4. stádium) és a GOLD ajánlás ABCD értékelési szempontjai alapján osztályozták. Az extrafinom BDP/FF/G kezelés tolerálhatóságát 12 és 52 hét után 4 pontos skálán értékelték a „nagyon jó” és a „nem kielégítő” között.

A BETEGEK JELLEMZŐI

A TRICOP vizsgálat 2018 júniusa és 2020 januárja között zajlott összesen 265 közepesen súlyos vagy súlyos COPD-s beteg bevonásával. A résztvevők közül 205 fejezte be a teljes megfigyelési időszakot, közülük 16 beteg nem súlyos nemkívánatos esemény (pl. orális mycosis), 5 beteg súlyos, nem gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos esemény (halál) miatt, 39 beteg pedig a nyomon követés során esett ki a vizsgálatból.

A betegek átlagéletkora 67 év, kétharmaduk férfi, a COPD diagnózisától eltelt átlagos idő a vizsgálatba való felvétel előtt 7,8 év volt. A betegek 87%-a volt korábban vagy jelenleg is dohányzó, 56%-uk a vizsgálat előtt abbahagyta a dohányzást, az átlagos csomagév 43,8 volt. A COPD súlyossága szerinti megoszlás a 2018-as GOLD kritériumok szerint azt mutatta, hogy a betegek 62,3%-a a B csoportba, 34%-a a D csoportba tartozik. A vizsgálat kezdetén a betegek 46,8%-a már szabad hármas terápián volt ICS+LABA+LAMA formájá-

ban, ami legtöbbször két különböző inhalátor kombinációjával valósult meg. A különböző tulajdonságokkal (pl. eltérő belső ellenállás, adott áramlási sebesség mellett eltérő leadott gyógyszer mennyiség) rendelkező belégző eszközök alkalmazása bizonyítottan eltérő légzési módot igényel annak érdekében, hogy maximális tüdődepozíciót lehessen elérni¹⁰.

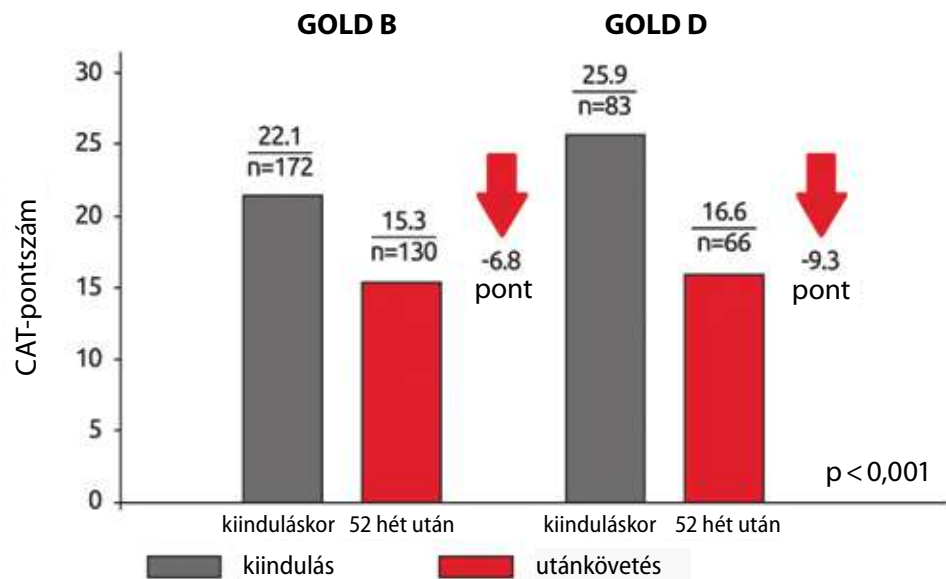
Az inhalációt követően előírt légzési szünet ideje az alkalmazási előiratok szerint szintén eltér az egyes eszközöknél, ami nehézséget okozhat a betegeknek a megfelelő inhalációs technika kivitelezése során. Ennek ugyancsak komoly jelentősége van a hatóanyagok tüdődepozíciójában¹¹. LABA/LAMA kezeléssel a betegek 23%-a, ICS/LABA terápián 12,5%-uk volt, míg 17,7%-uk korábban semmilyen kezelést nem kapott vagy LAMA monoterápián, illetve rövid hatású hörgőtágító terápián volt.

A TÜDŐFUNKCIÓS PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSA

A FEV₁ és az FVC jelentősen javult az extrafinom fix dózisú hármas kezelés 52 hete során. A FEV₁ az 52 hét után az 1,23 L-es átlagos kiindulási értékről 1,33 L-re ($p < 0,001$), a FEV₁% elvárt értéke 52 hét után 43,41%-ról 48,08%-ra ($p < 0,001$) emelkedett. Ezzel egyidejűleg az FVC 2,22 L-ről 2,38 L-re ($p < 0,001$), az FVC% elvárt értéke pedig 62,32%-ról 67,63%-ra ($p < 0,001$) változott. További jelentős javulást figyeltek meg a MEF25% és a MEF50% esetében is. Ezeknek a változásoknak a többsége már 12 hét után megfigyelhető volt, és a vizsgálati időszak végén is fennmaradt. A COPD GOLD 3 (FEV₁% elvárt < 50% és > 30%) és GOLD 4 (FEV₁% elvárt < 30%) betegek tüdőfunkciós paramétereit vizsgálva hasonló javulást figyeltek meg, mint a teljes populációban. 52 hét után a FEV₁ 0,975 L kiindulási értékről 1,113 L-re ($p < 0,001$), az FVC pedig 1,976 L-ről 1,113 L-re ($p < 0,001$) nőtt.

A CAT-PONTSZÁM VÁLTOZÁSA

Az 52 hetes extrafinom BDP/FF/G kezelés az átlagos CAT-pontszám jelentős és klinikailag re-



1. ábra: GOLD B és D csoportba tartozó betegek CAT-pontszámai a vizsgálat megkezdésekor és az 52 hetes fix dózisú extrafinom BDP/FF/G kezelés után

leváns csökkenését eredményezte a kiindulási 22,7-ről 15,5 pontra, ami átlagosan 7,2 pontos csökkenést jelent ($p < 0,001$). Ez az érték jelentősen meghaladja a 2 pontos minimális klinikailag jelentős különbséget (MCID)¹². A GOLD 3. és 4. stádiumú betegeknél a CAT-pontszám 22,9-ről 16,4-re (GOLD 3) és 25,3-ről 16,8-ra (GOLD 4) pontra javult, ami 6,5, illetve 8,5 pontos csökkenést jelez ($p < 0,001$). A GOLD B és D csoportba sorolt betegek CAT-pontszáma 22,1-ről 15,3-ra (GOLD B) és 25,9-ről 16,6-ra (GOLD D) csökkent, ami átlagosan 6,8 és 9,3 pont csökkenést jelent ($p < 0,001$) (1. ábra).

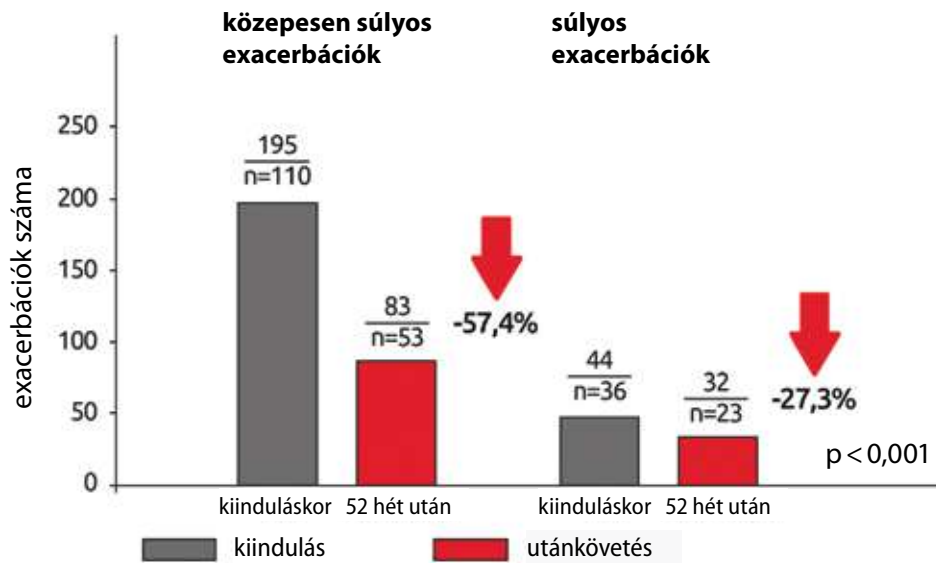
EXACERBÁCIÓK

A vizsgálat kezdetén 265 betegből 162 (61%) számolt be összesen 257 exacerbációról a vizsgálatot megelőző 12 hónapban, az exacerbációk túlnyomó többsége közepesen súlyos volt. A 12 hónapos megfigyelési időszak végére ez a helyzet jelentősen javult, a 205 betegből 77 (38%) összesen 118 exacerbációt jelentett. A közepesen súlyos és súlyos exacerbációk számának csökkenése 57,4%, illetve 27,3% ($p < 0,001$) volt (2. ábra). Éves exacerbációs rátában (AER) kifejezve az enyhe, közepes és súlyos exacerbációk valamennyi típusát, az AER érték

a vizsgálatot megelőző 12 hónapban tapasztalt 0,97-ről a vizsgálati időszak végére 0,49-re ($p < 0,001$) csökkent.

MEGBESZÉLÉS

A monoterápia vagy kettős terápia mellett is tünetes súlyos vagy nagyon súlyos COPD-s betegeknél a fix dózisú hármis kezelés előnyeit korábbi klinikai vizsgálatokban igazolták: a tünetek és az exacerbációk száma csökkent, és javult az életminőség⁵⁻⁷. Azonban az eredmények egy szélesebb, való élet csoportban történő alkalmazhatóságát erősen korlátozzák az RCT vizsgálatok szigorú bevonási, kizárási kritériumai és egyéb feltételei. Ez a való élet vizsgálat a meglehetősen széles bevonási kritériumaival kiküszöbölte az előbb említett szűkítő tényezőket. Fontos megjegyezni, hogy a jelenlegi – beavatkozással nem járó – vizsgálat nagymértékben megerősítette a kontrollált klinikai vizsgálatokban már igazolt eredményeket a tüdőfunkciós értékek, valamint az exacerbációk gyakorisága és súlyossága esetén. A pozitív változásokat igazolták mind a teljes vizsgálati populáció szintjén, mind a 3. és 4. GOLD stádiumba tartozó betegeknél, mind a tünetes GOLD B és D csoportú betegeknél.



2. ábra: A közepesen súlyos és súlyos exacerbációk számának csökkenése a vizsgálat megkezdésekor és az 52 hetes fix dózisú extrafinom BDP/FF/G kezelést követően

52 hét elteltével a FEV₁ kiindulási értékhez képest mért 138 ml-es átlagos javulása meghaladta a GOLD 3 és 4 csoportban az RCT vizsgálatokban hasonló betegcsoportokban tapasztalt 70–80 ml-t^{5,6}. Továbbá a légszomj, köpet és köhögés tüneti pontszámok gyors csökkenése következett be, amelyek már a vizsgálat megkezdése után 12 héttel is észrevehetőek voltak. Még ennél is fontosabb, hogy a betegség progresszióját tekintve jelentős csökkenést figyeltek meg az exacerbációk számában és azok súlyosságában, ami jól tükrözi az RCT-k esetén tapasztalt eredményeket⁵⁻⁷. Ez különösen fontos, mivel a kórházi kezelést igénylő súlyos exacerbációk előfordulása nemcsak az új exacerbációk jövőbeli valószínűségét növeli¹³, hanem emeli a hirtelen kórházi halálozás kockázatát és az érintett betegek mortalitását is^{14,15}. A CAT-pontszám csökkenése nemcsak a teljes vizsgálati populációban (7,2 pont), hanem a GOLD 3 és 4 betegek (6,5 és 8,5 pont), vagy a GOLD B és D betegek (6,8 és 9,3 pont) esetében is megvalósult. Ez komoly javulást jelent, figyelembe véve a klinikailag jelentős különbség (MCID) 2 pontos határértékét¹⁵⁻¹⁸.

Egy nagy multicentrikus vizsgálat a különböző inhalációs eszközök összehasonlítása kapcsán arra a következtetésre jutott, hogy

az eszközök helytelen alkalmazása nagyon gyakori lehet a járóbetegeknél, ami csökkenti a COPD-s betegek tüneti kontrollját⁴. A több hatóanyag fix dózisú kombinációban történő alkalmazása egyetlen inhalátorban segítheti a helyes adagolást, javíthatja az adherenciát és végső soron növeli a terápia hatékonyságát. A betegek közel 94%-a jelezte, hogy a vizsgálat befejezése után is folytatná a BDP/FF/G pMDI kezelést, ami arra utal, hogy ezeket az előnyöket a betegek és az orvosok is érzékelték.

A jelenlegi való élet vizsgálat során nagyon kevés, mindössze 16 – gyógyszerrel összefüggő – nemkívánatos eseményt figyeltek meg, amelyek többsége enyhe volt. A vizsgálat ideje alatt nem fordult elő tüdőgyulladás, szemben a korábbi klinikai vizsgálatoknál jelentett 2–4%-os pneumónia incidenciával⁵⁻⁸, ami kiemeli a fix dózisú hármas terápia valós biztonságosságát.

A TRICOP study korlátai bizonyos mértékig a való élet vizsgálatok természetéből fakadnak. Egyik ezek közül a betegek sokfélesége, különösen a korábban használt gyógyszereik tekintetében. A betegek közel 50%-a már alkalmazta a szabad hármas terápiát, és további 35%-uk kettős terápiát alkalmazott a vizsgálat előtt. Az eredmények jelentős javulást mutattak a teljes vizsgálati populációban, ami

hangsúlyozza a fix dózisú hármas terápia hozzáadott értékét a vizsgált paraméterekben, és széles körű alkalmazhatóságát. A másik korlát az, hogy ugyanabban a vizsgálati időszakban nincs egyidejű kontroll kar, ezért a való élet vizsgálatokban az eredményeket csak a kiindulási értékhez tudjuk hasonlítani.

KÖVETKEZTETÉSEK

A jelenlegi NIS vizsgálat 265 közepesen súlyos vagy nagyon súlyos osztrák COPD-s betegnél megerősítette a fix dózisú BDP/FF/G kezelés korábban RCT-kben publikált hatásosságát és biztonságosságát, alátámasztva annak hatékonyságát és tolerálhatóságát való élet környezetben is. A tüdőfunkciós paraméterek javulását és a tüneti pontszámok csökkenését figyelték meg mind a teljes vizsgálati populációban, mind a legsúlyosabban érintett alcsoportokban. Figyelemre méltó másik eredmény, hogy a BDP/FF/G előnyös a közepesen súlyos légúti áramláskorlátozottságot mutató betegeknél is, akik a korábbi RCT-kben nem kerültek kiértékelésre. Ezenkívül jelentősen csökkent a közepesen súlyos és súlyos exacerbációkon átesett betegek száma, csökkent az exacerbációs ráta és súlyosság. A vizsgálat során csak elenyésző számú nemkívánatos eseményt észleltek. Mindezek még inkább alátámasztják az extrafinom BDP/FF/G hármas terápia hatékonyságát a COPD-s betegek széles körében valós körülmények között. ■

A közlemény megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Gold reports for personal use – Global initiative for chronic obstructive lung disease – GOLD, n.d. <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Elérés: 2020. január 15.)
2. Rootmensen GN, van Keimpema ARJ, Jansen HM, et al. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 323-328. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0785>.
3. Ahn JH, Chung JH, Shin KC, et al. Critical inhaler handling error is an independent risk factor for frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: interim results of a single center prospective study. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 14: 2767-2775. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234774>.
4. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>.
5. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963-973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X).
6. 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; 389: 1919-1929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5).
7. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076-1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
8. Marth K, Renner A, Pohl W, TRICOP – A real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2021; 182: 106398. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106398>
9. Archived reports – Global initiative for chronic obstructive lung disease - GOLD, n. d.), <https://goldcopd.org/archived-reports/> (Elérés: 2021. március 15.)
10. Horváth A, Farkas Á, Szipőcs A, et al. Numerical simulation of the effect of inhalation parameters, gender, age and disease severity on the lung deposition of dry powder aerosol drugs emitted by Turbuhaler®, Breezhaler® and Genuair® in COPD patients. *Eur J Pharm Sci* 2020; 154: 105508. doi:10.1016/j.ejps.2020.105508
11. Horváth A, Balásházy I, Tomisa G, et al. Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients. *Eur J Pharm Sci* 2017; 104: 145-149. doi:10.1016/j.ejps.2017.03.047
12. Kon SSC, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 195-203. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70001-3).
13. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, et al. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study. *PLoS One* 2016; 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150737>.
14. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37: 508-515. <https://doi.org/10.1183/09031936.00043710>.
15. García-Sanz MT, Canive-Gomez JC, Senín-Rial L, et al. One-year and long-term mortality in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2017; 9: 636-645. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.34>.
16. Houben-Wilke S, Janssen DJA, Franssen FME, et al. Contribution of individual COPD assessment test (CAT) items to CAT total score and effects of pulmonary rehabilitation on CAT scores. *Health Qual Life Outcome* 2018; 16: 205. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1034-4>.
17. Alma HJ, De Jong C, Jelusic D, et al. Thresholds for clinically important deterioration versus improvement in COPD health status: results from a randomised controlled trial in pulmonary rehabilitation and an observational study during routine clinical practice. *BMJ Open* 2019; 9: e025776. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025776>.
18. Bisca GW, Camillo CA, Cavalheri V, et al. Peripheral muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: novel approaches and recent advances. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 413-423. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1317598>.