Κεφάλαιο 3

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ)

Συντονίστρια:
Αικατερίνη Αργυράκη

Ομάδα Εργασίας:
Μπληζιώτης Ιωάννης, Σαμαράς Χαρίλαος, Χειλάς Γεώργιος, Φράγκου Αρχοντούλα

1. Ορισμός και αίτια παρόξυνσης της ΧΑΠ

Η **παρόξυνση ΧΑΠ** ορίζεται ως ένα συμβάν, που χαρακτηρίζεται από **αύξηση της δύσπνοιας ή/και του βήχα και της απόχρεμψης** που επιδεινώνεται σε διάστημα **<14 ημερών** και μπορεί να συνοδεύεται από **ταχύπνοια ή/και ταχυκαρδία** και συχνά συσχετίζεται με **αυξημένη τοπική και συστηματική φλεγμονή,** η οποία προκαλείται από λοίμωξη, ρύπανση ή άλλο ερέθισμα στους αεραγωγούς.
Το 80% των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι λοιμώδους αιτιολογίας. Οι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις είναι τα συχνότερα αίτια που προκαλούν παρόξυνση. Σπανιότερα είναι τα άτυπα παθογόνα (**Πίνακας 1**). 10-20% των παροξύνσεων λοιμώδους αρχής οφείλονται σε περισσότερα από ένα παθογόνα (συλλοιμώξεις).
Περιβαλλοντικοί παράγοντες (εισπνοή μικροσωματιδίων-ατμοσφαιρική ρύπανση) μπορεί επίσης να δρουν ως εκλυτικά αίτια ή να επιβαρύνουν μία παρόξυνση λοιμώδους αιτιολογίας. Τέλος, η διακοπή της συστηματικής αγωγής για τη ΧΑΠ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και εικόνα παρόξυνσης.

Πίνακας 1. Λοιμώδη αίτια που προκαλούν παρόξυνση ΧΑΠ

Λοιμώδεις παράγοντες – παθογόνοι μικροοργανισμοί
Ιοί
● **Rhinovirus**
● **Influenza A και B**
● Parainfluenza 1,2 και 3
● Coronavirus
● Adenovirus
● Respiratory Syncytial Virus (RSV)
● Metapneumovirus (HMPV)

Βακτήρια
● *Haemophilus influenzae*
● *Streptococcus pneumoniae*
● *Moraxella catarrhalis*
● *Haemophilus parainfluenzae*
● Εντεροβακτηριακά *(Klebsiella pneumoniae)*
● *Pseudomonas aeruginosa*
● *Staphylococcus aureus*
Άτυπα (ενδοκυττάρια) παθογόνα
● *Chlamydophila pneumoniae*
● *Mycoplasma pneumoniae*

2. Προσέγγιση του ασθενούς με παρόξυνση ΧΑΠ λοιμώδους αιτιολογίας

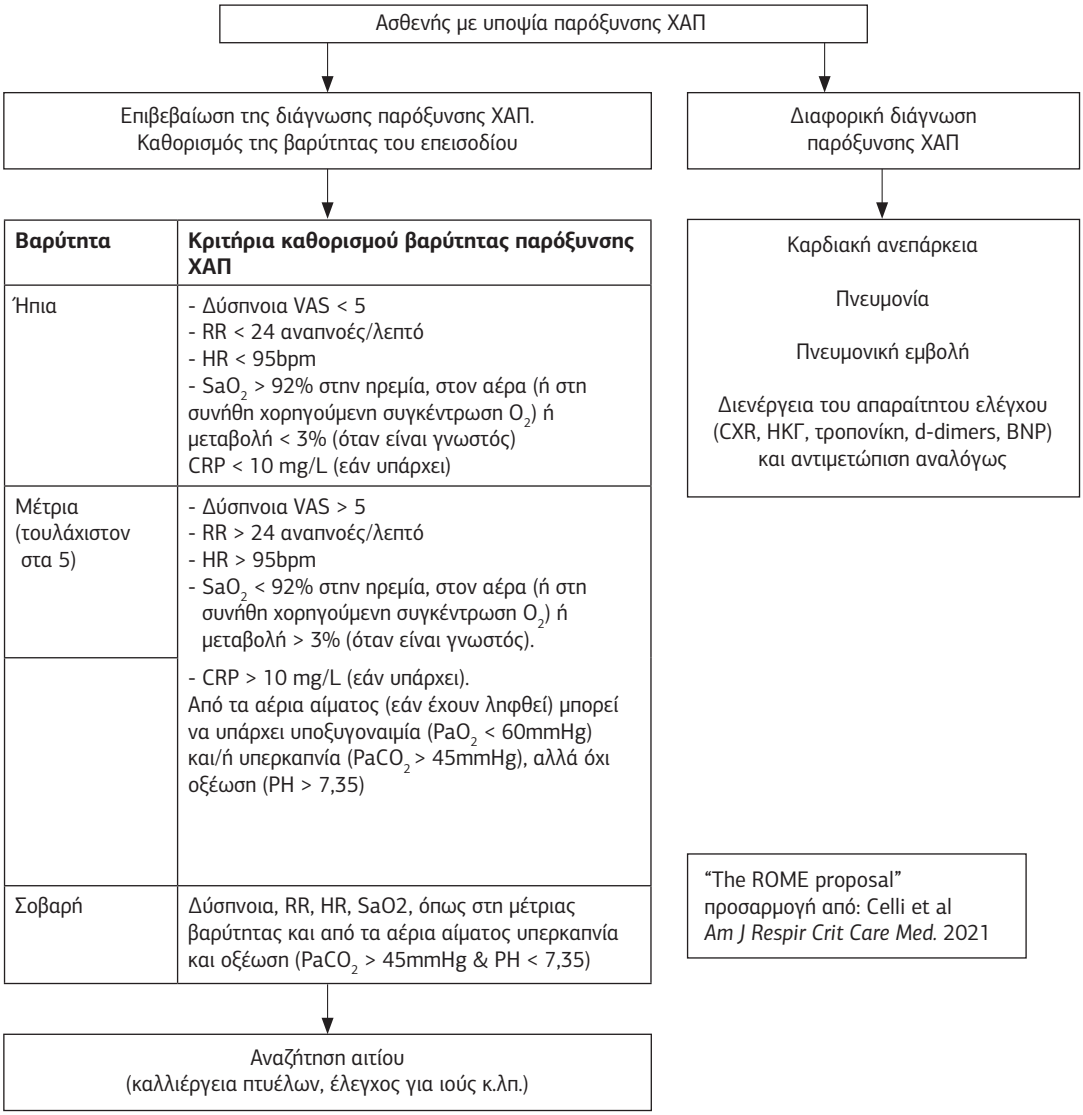
Τα κλινικά συμπτώματα αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμους και αξιόπιστους δείκτες βακτηριακής λοίμωξης σε μία οξεία παρόξυνση ΧΑΠ, όπως έχει ήδη προταθεί με τα κριτήρια Anthonisen: α) τη δύσπνοια, β) την αυξημένη παραγωγή πτυέλων και γ) την αλλαγή/επιδείνωση στο χρώμα των πυέλων (απαιτούνται τουλάχιστον 2 στα 3). Τα κριτήρια Anthonisen έχουν ευαισθησία για τη διάγνωση των παροξύνσεων λοιμώδους αρχής, αλλά χαμηλή ειδικότητα στο να διακρίνουν τις υπόλοιπες παροξύνσεις ΧΑΠ. Εξ ου και η παρουσία πτυέλων (και όχι η αύξηση της ποσότητάς τους ή η επιδείνωση της πυώδους υφής) δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής. Η παρουσία πυωδών πτυέλων και η αύξηση του όγκου τους κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης ΧΑΠ αποτελεί ένδειξη για έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, σε αντίθεση με την οξεία βρογχίτιδα σε ασθενείς χωρίς ΧΑΠ, όπου τα πυώδη πτύελα δεν προδικάζουν βακτηριακή λοίμωξη, αλλά εμφανίζονται συχνά σε ιογενείς βρογχίτιδες.

Η χρώση Gram και η καλλιέργεια πτυέλων δεν είναι απαραίτητες για τη διαχείριση της πλειονότητας των παροξύνσεων ΧΑΠ στην κοινότητα. Έχει φανεί σε μελέτες με μοριακές μεθόδους ανίχνευσης ότι οι καλλιέργειες πτυέλων έχουν σχετικά περιορισμένη ευαισθησία. Θετικές καλλιέργειες πτυέλων διαπιστώνονται στο 84% των ασθενών με πρασινόχροα και πυώδη πτύελα, ενώ σε ασθενείς με διαυγή πτύελα διαπιστώνονται θετικές καλλιέργειες στο 38% των περιπτώσεων. Η απομόνωση ενός παθογόνου του αναπνευστικού συστήματος στην καλλιέργεια πτυέλων δεν μπορεί να διακρίνει εάν πρόκειται για χρόνιο αποικισμό ή οξεία λοίμωξη. Έλεγχος των πτυέλων με καλλιέργεια και Gram χρώση πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με: α) συχνές παροξύνσεις, β) χρόνια αποβολή πυωδών πτυέλων και γ) μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία. Θεωρείται σκόπιμο σε ασθενείς με ΧΑΠ, κατά τακτά χρονικά διαστήματα, να γίνεται μια αξιόπιστη καλλιέργεια πτυέλων, ώστε να ανευρίσκεται εάν υπάρχει αποικισμός, με ποιά μικρόβια, καθώς και την ευαισθησία τους (ιδίως σε πιθανό αποικισμό με *Pseudomonas aeruginosa*).

Οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης παθογόνων του αναπνευστικού (multiplex PCR) έχουν μάλλον περιορισμένη χρησιμότητα σε παρόξυνση ΧΑΠ που δεν απαιτεί νοσηλεία. Αντιθέτως, τα τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων αναπνευστικών ιών, μπορούν να βοηθήσουν αφενός στην άμεση έναρξη της ενδεικνυόμενης αντιικής αγωγής σε περίπτωση γρίπης ή COVID-19 και αφετέρου στην αποφυγή κατάχρησης αντιμικροβιακών.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, δεν συστήνεται η αξιολόγηση της CRP ή της προκαλσιτονίνης για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τους δείκτες φλεγμονής (CRP ή προκαλσιτονίνη) με το βακτηριακό ή μη αίτιο της παρόξυνσης, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Ο προσδιορισμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν παρέχει συνήθως χρήσιμες πληροφορίες.

Σχήμα 1. Ταξινόμηση των παροξύνσεων της ΧΑΠ ανάλογα με τη βαρύτητα



VAS (Visual Analogue Dyspnea Scale): κλίμακα αξιολόγησης δύσπνοιας [από 0-10 με το 0 «χωρίς καθόλου δύσπνοια» και 10 «το χειρότερο αίσθημα δύσπνοιας που έχω αισθανθεί ποτέ»], RR: αριθμός αναπνοών, HR: καρδιακή συχνότητα, CXR: ακτινογραφία θώρακα.

Η ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστική, αλλά μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις άτυπης κλινικής εικόνας και εμμονής των συμπτωμάτων ή διαφοροδιαγνωστικά σε υποψία άλλης πάθησης. Τα άτομα με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο για οξέα συμβάματα με παρόμοια συμπτωματολογία, όπως π.χ. απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, σοβαρή πνευμονία, πνευμονική εμβολή, τα οποία μπορεί να μιμούνται ή και να προκαλούν την παρόξυνση (**Σχήμα 1**).

2.1 Εκτίμηση βαρύτητας της Παρόξυνσης ΧΑΠ

Η βαθμονόμηση της έντασης της δύσπνοιας, τα αέρια του αρτηριακού αίματος, η οξυμετρία- όταν δεν υπάρχει δυνατότητα λήψης αερίων- και τα ζωτικά σημεία -όπως ο αριθμός των αναπνοών και η καρδιακή συχνότητα- είναι απαραίτητα τόσο για την εκτίμηση της βαρύτητας της παρόξυνσης όσο και για την ορθή αντιμετώπιση του ασθενούς. Τιμή CRP>10 mg/L ίσως να βοηθά στη διάκριση μεταξύ ήπιας και μέτριας βαρύτητας παρόξυνσης, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες.

Οι παραπάνω κλινικές παράμετροι (συμπτώματα, ζωτικά σημεία και κορεσμός) θεωρήθηκαν σημαντικές από μία ομάδα ειδικών από Ευρώπη και Αμερική που πρότειναν μία καινούργια, βελτιωμένη κλινική ταξινόμηση της παρόξυνσης ΧΑΠ ("The Rome proposal", **Σχήμα 1**). Βάσει αυτής μπορούμε να εντοπίσουμε ασθενείς που θα ωφεληθούν από νοσηλεία, όπως και τους νοσηλευόμενους που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Μάλιστα, η συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση είναι εύκολο να γίνει οπουδήποτε εκτιμάται ο ασθενής – ιατρείο, ΤΕΠ, Κέντρο Υγείας, νοσοκομείο κ.λπ. Η κατηγοριοποίηση αυτή έχει επίσης σημασία, γιατί τα είδη των υπεύθυνων παθογόνων στις παροξύνσεις της ΧΑΠ ποικίλλουν και μπορεί να εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της παρόξυνσης (**Πίνακας 2**).

Στις ήπιας βαρύτητας παροξύνσεις επικρατούν κυρίως οι ιοί, ο αιμόφιλος, ο πνευμονιόκοκκος και η *Moraxella catarrhalis*. Οι παροξύνσεις για τις οποίες ευθύνονται ιοί τείνουν γενικά να είναι πιο σοβαρές, με μεγαλύτερη διάρκεια και συχνά να απαιτούν νοσηλεία. Στις σοβαρές παροξύνσεις αυξάνεται το ποσοστό συμμετοχής των Gram αρνητικών εντεροβακτηριακών. Επίσης, ιδιαίτερα συχνή είναι η ανίχνευση *P. aeruginosa* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Παθογόνα που ενοχοποιούνται σε παροξύνσεις ΧΑΠ, ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου

Ομάδα	**Σοβαρότητα παρόξυνσης**	**Μικροοργανισμοί**
Α	**Ήπια παρόξυνση ΧΑΠ** Ασθενείς που δεν χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ασθενείς **χωρίς** παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση.	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis* *C. pneumoniae* Ιοί
Β	Μέτρια παρόξυνση ΧΑΠ **με** προδιαθεσικούς παράγοντες για δυσμενή έκβαση αλλά **χωρίς** παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa.**	Ό,τι στην ομάδα Α και επιπλέον: *Enterobacteriaceae* *(K. pneumoniae, E. coli, Proteus* spp., *Enterobacter* spp., κ.λπ.).
Γ	Σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa.**	Ό,τι στην ομάδα Β και επιπλέον: *P. aeruginosa*

***** *Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από P. aeruginosa είναι: πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο, συχνή χρήση αντιβιοτικών, απομόνωση P. aeruginosa κατά τη διάρκεια προηγούμενης παρόξυνσης, αποικισμός με P. aeruginosa κατά τη διάρκεια της σταθερής φάσης της ΧΑΠ, ύπαρξη βρογχεκτασιών, χρόνια συστηματική χρήση κορτικοειδών.*

3. Θεραπεία λοιμωδών παροξύνσεων της ΧΑΠ

Τα αντιβιοτικά έχουν ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, που εκδηλώνουν δύο τουλάχιστον από τα τρία κύρια συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την παρόξυνση της ΧΑΠ, δηλαδή:

- αύξηση δύσπνοιας,

- αύξηση όγκου πτυέλων,

- εμφάνιση ή επίταση πυώδους χροιάς πτυέλων,

εφόσον το ένα εκ των δύο αφορά τη διαπύηση των βρογχικών εκκρίσεων. Τα αντιβιοτικά, όταν ενδείκνυνται, μπορεί να συντομεύσουν την ανάρρωση, να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής, τον κίνδυνο νοσηλείας και τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας. Από τις μελέτες έχει δειχθεί όφελος από την αγωγή με αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση των μέτριας βαρύτητας και σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ. Για την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να συνεκτιμώνται το αντιμικροβιακό φάσμα, η αντοχή των συνήθων παθογόνων στα αντιβιοτικά σε τοπικό επίπεδο, η πλεονεκτική φαρμακοκινητική στο τραχειοβρογχικό δέντρο και στα πτύελα καθώς και τυχόν γνωστοί αποικισμοί. Επίσης, εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικού τους τελευταίους τρεις μήνες για οποιοδήποτε άλλο λόγο, θα πρέπει να επιλέγεται ιδανικά αντιβιοτικό άλλης κατηγορίας (**Πίνακας 3**).

Η αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να διαρκεί έως 5 ημέρες στους ασθενείς που δεν χρειάζονται νοσηλεία, με εξαίρεση το τριήμερο σχήμα της αζιθρομυκίνης, που βασίζεται στο μακρό χρόνο ημισείας ζωής της, και ως 7 ημέρες στα άτομα με παρόξυνση ΧΑΠ που νοσηλεύονται (**Πίνακας 4**).

Η αμοξυκιλλίνη και η δοξυκυκλίνη αποτελούν θεραπευτικές επιλογές μόνο σε ήπιας βαρύτητας περιστατικά χωρίς παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο. Μία μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων μελετών σε >2.100 ασθενείς έδειξε ότι ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού, οι μακρολίδες, οι 2ης ή 3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες και οι φθοριοκινολόνες ήταν περισσότερο αποτελεσματικές από ότι η αμοξυκιλλίνη, η αμπικιλλίνη, η κοτριμοξαζόλη και η δοξυκυκλίνη για τη θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ (OR: 0,51, 95% CI 0,34-0,75).

Πίνακας 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος χορήγησης αντιμικροβιακών σε παρόξυνση ΧΑΠ

Ομάδα	**Από του στόματος αγωγή**	**Εναλλακτική Αγωγή**	**Παρεντερική Αγωγή**
Α	β-λακτάμη (αμοξυκιλλίνη) *ή* τετρακυκλίνη *ή* TMP/SMX	β-λακτάμη + αναστολέας (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό) *ή* μακρολίδη *ή* 2ης-3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες	
Β	β-λακτάμη + αναστολέας	Φθοριοκινολόνες (levofloxacin, moxifloxacin)	β-λακτάμη + αναστολέας (αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό, αμπικιλλίνη/ σουλμπακτάμη) *ή* 2ης-3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες
Γ	Φθοριοκινολόνες (ciprofloxacin, levofloxacin σε μεγάλη δόση)	-	Φθοριοκινολόνες (ciprofloxacin, levofloxacin σε μεγάλη δόση) *ή* αντιψευδομοναδική β λακτάμη ± αναστολέας

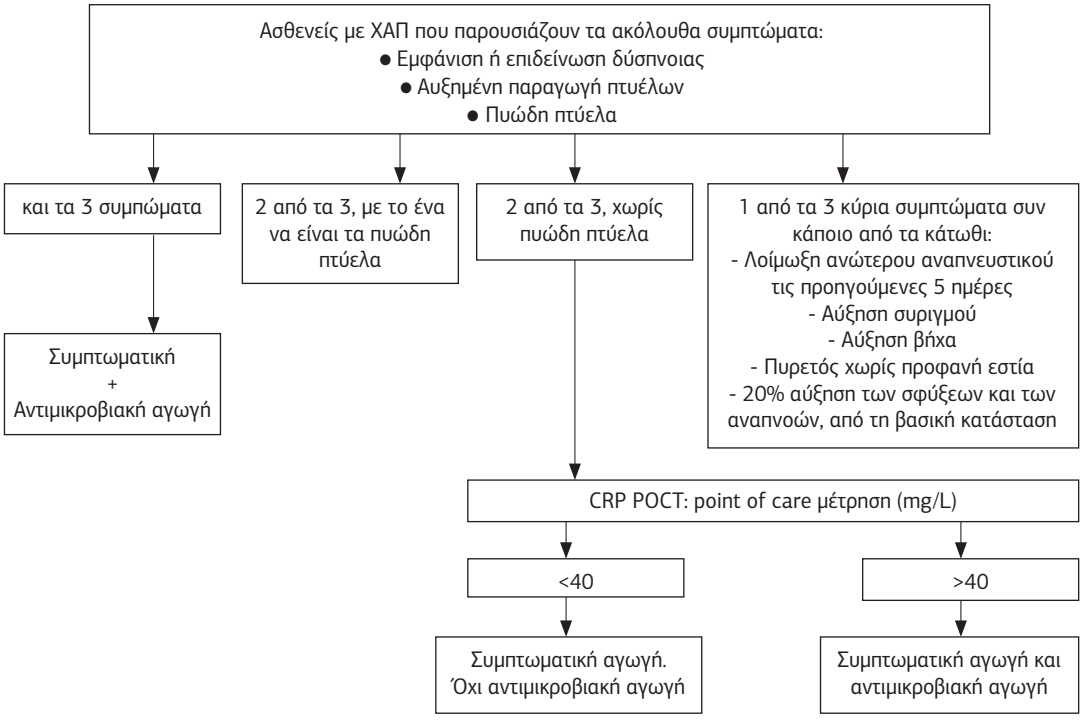
Σε ασθενείς με γνωστό αποικισμό από *P. aeruginosa* θα πρέπει να χορηγηθεί σιπροφλοξασίνη. Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa* χωρίς όμως μικροβιολογική τεκμηρίωση, τότε είναι προτιμότερη η χορήγηση λεβοφλοξασίνης, λόγω της αποτελεσματικότητάς της έναντι του πνευμονιόκοκκου. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση, συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσε να χορηγηθεί εμπειρικά αγωγή με αντιψευδομοναδική β-λακτάμη +/- αναστολέα αναμένοντας τα αποτελέσματα της καλλιέργειας πτυέλων.

Οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης παθογόνων του κατώτερου αναπνευστικού μπορούν επίσης να φανούν χρήσιμες, ιδίως εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών, παρέχοντας μια ταχεία απάντηση για τους λοιμώδεις παράγοντες που ευθύνονται. Μετά από 48-72 ώρες, επί μη κλινικής ανταπόκρισης και αφού έχει βελτιστοποιηθεί η λοιπή αγωγή της ΧΑΠ (βρογχοδιασταλτικά, κορτικοειδή), θα πρέπει να επανεξετάζεται το ενδεχόμενο άλλης αιτιολογίας των συμπτωμάτων. Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να τροποποιείται αναλόγως των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και να αποκλιμακώνεται όποτε αυτό είναι δυνατό.

Σε περίπτωση παρόξυνσης ΧΑΠ λόγω γρίπης θα πρέπει να χορηγείται οσελταμιβίρη. Αντίστοιχα, τα άτομα με ΧΑΠ σε παρόξυνση, στα οποία διαπιστώνεται COVID-19, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιική αγωγή με nirmatrelvir-ritonavir, εάν δεν χρειάζονται νοσηλεία, ή ενδοφλέβια ρεμδεσιβίρη σε σοβαρή λοίμωξη με ανάγκη νοσηλείας. Τέλος, να σημειωθεί ότι στα άτομα με ΧΑΠ είναι επιβεβλημένος ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου, ο εμβολιασμός έναντι SARS CoV-2 με το εκάστοτε επικαιροποιημένο εμβόλιο, ο εμβολιασμός έναντι RSV, καθώς και ο εμβολιασμός με Tdap.

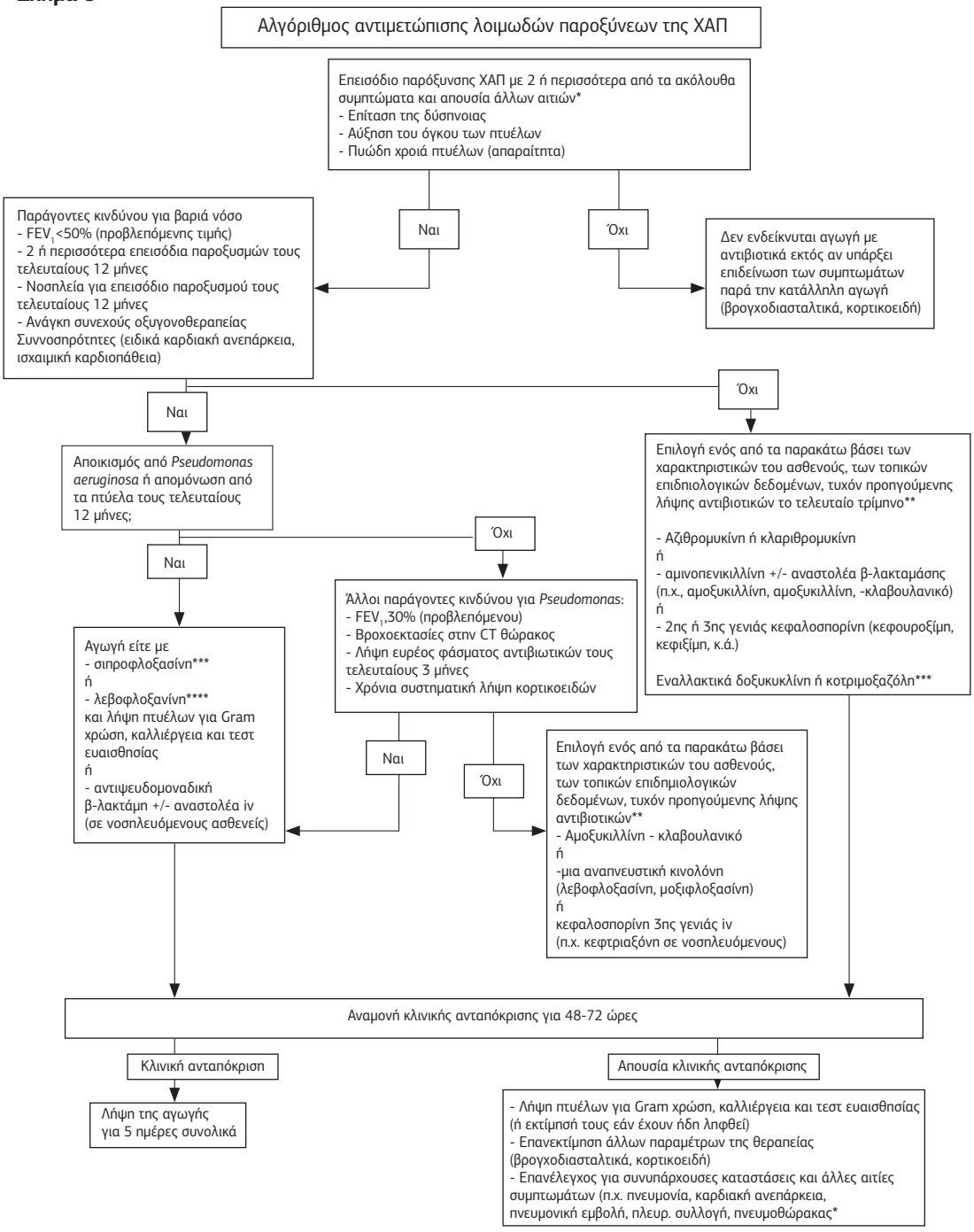
Ένας απλουστευμένος αλγόριθμος με βάση τα κριτήρια Anthonisen και τη χρήση point of care μέτρησης της CRP (CRP POCT) παρουσιάζεται στο **Σχήμα 2**.

Σχήμα 2



Ο προτεινόμενος αλγόριθμος της εμπειρικής αντιμετώπισης των λοιμωδών παροξύνσεων της ΧΑΠ από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία παρουσιάζεται στο **Σχήμα 3.**

Σχήμα 3



* Πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας.
** Εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο τότε να επιλέγεται αντιβιοτικό από άλλη κατηγορία.
*** Επί γνωστού αποικισμού-ευαισθησίας.
**** Η λεβοφλοξασίνη προτιμάται από την σιπροφλοξασίνη όταν υπάρχει πιθανότητα για *Streptococcus pneumoniae* ή *Moraxella catarhallis* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για *Pseudomonas* με απουσία όμως μικροβιολογικών δεδομένων (καλλιέργεια, τεστ ευαισθησίας) για λοίμωξη ή γνωστό αποικισμό από *Pseudomonas*.

Πίνακας 4. Ενδεικνυόμενα, από του στόματος, αντιμικροβιακά και η δοσολογία τους

Κατηγορία	**Αντιβιοτικό**
Μακρολίδες	Αζιθρομυκίνη: 500 mg x 1 για 3 ημέρες Κλαριθρομυκίνη: 500 mg x 2 ή Κλαριθρομυκίνη ER 1.000 mg x 1
Κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς	Κεφουροξίμη αξετίλ: 500 mg x 2
Κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς	Κεφιξίμη: 400 mg x 1 Κεφντιτορένη 400 mg x 2 Κεφποντοξίμη 200 mg x 2
Τετρακυκλίνες	Δοξυκυκλίνη: 100 mg x 2
Κινολόνες	Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1 Λεβοφλοξασίνη: 750 mg x 1 Σιπροφλοξασίνη: 750 mg x 2*
Αμινοπενικιλλίνες	Αμοξυκιλλίνη: 1 g x 3 Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό: 875/125 mg x 2 ή 500/125 mg x 3
Σουλφοναμίδια	Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη: 960 mg x 2 **

** Μόνο για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Pseudomonas aeruginosa ή γνωστό αποικισμό*

*** Η κοτριμοξαζόλη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εφόσον υπάρχει μικροβιολογική τεκμηρίωση και επιβεβαιωμένη ευαισθησία ή επί αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 GOLD Report. *https://goldcopd.org/2024-gold-report/*
2. Jouneau S, Dres M, Guerder A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* 2017;34(4):282-322.
3. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων. 2η Έκδοση. Αθήνα 2015.
4. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Εθνικές Οδηγίες Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Αθήνα 2020.
5. Salachas C, Gounane C, Beduneau G et al. Diagnostic yield of viral multiplex PCR during acute exacerbation of COPD admitted to the intensive care unit: a pilot study. *Sci Rep.* 2024;14(1):1057.
6. Adams SG, Anzueto A. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect.* 2000;15(3):234-47.
7. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(11):1251-8.
8. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, Manta KG, Falagas ME. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2007;132(2):447-55.
9. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(6):492-99.
10. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.