

IX COPD 악화 시 항생제 역할 및 실제

최혜숙

동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기내과

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are caused by bacterial infection, viral infection, air pollutions, and unknown etiologies. The most common cause, approximately 50% of exacerbations in COPD, is bacterial infection. Antibiotics should be used for bacterial exacerbations to prevent overuse, side effects, and resistance emergence. However, in real life field, almost patients with COPD exacerbations are extensively treated with antibiotics regardless of guideline recommendations, because there are no rapid, specific, and precise markers which identify bacterial exacerbations. We review the recent studies that have defined clinical and laboratory markers to distinguish between bacterial and nonbacterial exacerbations. These markers are sputum colors, sputum purulence, C-reactive protein, and procalcitonin, which are readily available. However, they showed the inconsistent associations with bacterial exacerbations. Further investigation will be needed for easy, quick, and precise markers to identify bacterial exacerbations which benefit from antibiotics.

Key Words: Acute exacerbation, Antibiotics, COPD

Corresponding author: Hye Sook Choi, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Dongguk University Gyeongju Hospital, 87, Dongdae-ro, Gyeongju 38067, Korea

Tel: +82-54-770-8586, Fax: +82-54-770-8378, E-mail: maxymus72@hanmail.net

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 급성악화란 ‘호흡기증상이 매일-매일의 변동 범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’로 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화 등이 특징이다^{1,2}. COPD 급성악화의 원인으로는 기도감염이 가장 흔하며 대기오염, 원인미상 등에 의해서도 발생한다^{2,4}. 기도감염의 50%는 세균성 감염, 30%는 바이러스에 의하며, 세균과 바이러스 동시감염도 있다^{4,7}. COPD 급성악화 시 치료는 기관지확장제, 전신 스테로이드, 항생제가 권고되고 있다^{1,2}. 많은 지침서가 기관지확장제, 전신 스테로이드를 모든 COPD 급성악화에 권고하며, 항생제 사용은 지침서마다 권고하는 기준이 조금씩 차이가 있으나⁸ 일관되게 세균감염에 의한 악화인지, 비세균성 감염에 의한 악화인지를 구별하고, 세균성 악화에만 항생제를 사용하도록 권고하고 있다. 세균성 악화의 가장 흔한 원인균인 *Haemophilus influenzae*와 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 항생제 국내 내성률을 보면 COPD 지침서에서 권고되고 있는 많은 항생제들에 내성을 보이고 있으므로^{9,10}, 항생제 오남용에 의한 내성균의 출현을 예방하기 위해 세균감염성 악화에만 항생제를 제한적으로 투여하는 것이 필요함을 알 수 있다. 급성악화 시 항생제 처방의 기준은 Global Initiative Obstructive Lung Disease (GOLD) 지침서는 호흡곤란, 가래양 증가, 화농성 가래의 세 가지 증상 또는 화농성 가래를 포함하여 두 가지 증상을 보이는 경우, 기계환기가 필요한 경우로 제시하며², 국내 COPD 지침서에서는 화농성 가래를 보이는

경우, 기계환기가 필요한 경우로 권고하고 있지만¹², 그 근거의 질이 높지 않고, 세균성과 비세균성 악화를 구별하는 임상징후와 검사실 지표는 제한적이다¹¹.

따라서 본 논고에서는 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 근거와 그 역할에 대해 알아보도록 하겠다.

2. COPD 급성악화 시 세균의 역할

COPD 급성악화 시 가래의 40%~60%, 기관지내시경을 이용한 하기도 검체의 50%에서 세균이 동정되지만⁴, 안정기에도 기도 검체에서 세균 집락이 흔히 동정되며(25~50%), 기도 폐쇄가 심할수록 세균 집락도 증가하였다^{5,6,12}. 중증 COPD의 악화 또는 기계환기가 필요한 악화의 경우에는 균 동정률이 증가하였으며⁴, 급성악화 시 세균 집락수가 증가하거나⁶, 새로운 변종의 획득이 관찰되기도 했다^{13,14}. 급성악화의 흔한 원인으로 반수 이상에서 어떤 형태로든 세균이 관여하는 것은 명확하지만⁵, 세균성 급성악화를 구별하고 항생제 사용의 지침을 제시하는 지표에 관한 높은 질의 정확한 근거는 없어 악화 시 항생제 사용의 지표에 대해 논란이 있다².

3. COPD 급성악화 시 항생제의 역할

COPD 급성악화에서 항생제군과 대조군의 비교에 관한 2012년 코크란 분석을 보면, 외래에서 치료한 환자는 항생제군이 대조군에 비해 치료실패를 25% 낮췄지만, 근거의 질이 낮고, 현재 사용되는 항생제만 분석한 경우에는 대조군과 차이가 없었다. 병동환자와 중환자실환자는 항생제군이 대조군에 비해 치료실패율을 각각 23%, 81% 낮췄고, 근거의 질이 높았다. 전체환자의 치료실패율은 항생제군에서 낮았다. 병원재원기간과 사망률은 병동환자에서는 유의한 차이가 없었으나, 중환자실 환자에서는 항생제군이 유의하게 낮았다. COPD 급성악화 시 중환자실 환자에게 항생제의 이득은 분명하였지만, 외래와 입원환자는 일관된 이득을 보이지 않았다¹¹. 그러나 최근의 후향적 연구에서는 항생제 사용이 COPD 급성악화의 병원사망률을 감소시키는 예측인자였으며¹⁵⁻¹⁷, 치료실패, 기계환기, 30일 이내 COPD로 인한 재입원을 감소시켜^{16,17}, 입원환자에서도 항생제의 이득을 일관되게 제시하고 있다.

또한 COPD 급성악화 시 항생제는 설사, *Clostridium difficile*로 인한 설사 및 이로 인한 재입원을 증가시켰으며^{11,16}, 의료비용의 증가를 보여¹⁶ 항생제 사용의 이득이 없는 비세균성 악화에서는 부작용만 증가시킬 수 있다.

실제로 COPD 급성악화로 입원한 환자에게 항생제 처방률은 86%로, 이 중 GOLD 지침서의 항생제 처방 기준을 만족하는 경우는 61%였고 호흡기병동에 입원한 경우 비호흡기병동보다 지침서 준수율이 더 높았다¹⁸. 현재 지침서에서 제시하는 기준보다 더 좋은 질의 근거를 바탕으로 한 항생제 처방기준이 필요함을 알 수 있다.

안정기 COPD 환자의 기도에서도 세균 집락이 흔하며⁵, 이 세균 집락이 COPD의 기도 염증 및 악화를 유발하고⁵, 세균수의 증가⁶ 또는 변종의 획득^{13,14}이 급성악화에 관여하므로, 안정기에 항생제의 예방적 사용이 악화를 줄였다는 보고들이 있지만^{19,20}, 항생제 남용과 부작용, 내성균 출현을 고려하면 COPD의 예방적 항생제 사용은 제약이 많다. 그러나 예방적 항생제 흡입치료는 예방효과와 안정성에 대한 근거가 부족하지만 세균이 집락된 기도에만 투여되므로 이상적일 것으로 예측되지만 향후 연구가 필요하겠다²¹.

4. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 지표

널리 이용되는 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 근거는 Anthonisen등²²과 Nouria등²³의 연구결과를 바탕으로 한다. COPD 급성악화 시 대조군에 비해 항생제군이 치료성공률이 높았으며(55% vs. 68%), 대조군에서 상태의 악화가 더 많았다(34% vs. 18%). 특히, 급성악화 증상(호흡곤란, 가래양 증가, 화농성 가래)중 세 가지 증상이 모두 있었던 환자(Anthonisen type 1)의 항생제군 치료성공률은 63%, 두 가지 증상이 있었던 환자(Anthonisen type 2)는 70%로 대조군의 치료성공률(각각 43%, 60%)보다 높았다. 한 가지 증상만 있었던 환자(Anthonisen type 3)는 치료성공률이 항생제군 74%, 대조군 70%로 항생제 사용 여부가 치료결과에 미치는 영향은 크지 않았다²². 급성악화로 기계환기가

필요한 경우에는 항생제군의 사망률이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(4% vs. 22%)²³. 이 연구들^{22,23}을 근거로 GOLD 지침서에서는 type 1이나, 화농성 가래를 포함한 type 2를 항생제 사용의 근거로 제시하지만², 실제 진료현장에서는 가래 특성과 관계없이 대부분의 급성악화 환자에게 항생제를 투여하는 실정이다¹⁸.

급성악화 시 가래색이 짙어지는 이유는 백혈구 이주르친화성 과립의 효소에 의하며, 이는 백혈구 모집과 기도 염증의 증가를 의미한다²⁴. 급성악화 시 화농성 가래는 점액성 가래에 비해 세균 동정이 증가하여(84% vs. 38%) 가래 화농성과 세균 감염과의 관련성을 제시하였다²⁴. 또한 악화 시 화농성 가래를 호소할 경우 항생제를 투여하고, 화농성이 없는 경우 항생제 투여를 하지 않았을 때, 두 군 사이에 예후는 차이가 없었으나, 180일 악화 발생은 화농성 군에서 높았다. 이 연구에서는 비화농성인 경우 항생제를 사용하지 않아도 예후에는 큰 차이가 없어 비화농성 가래를 보이는 악화 시 항생제를 사용하지 않을 것을 제시하였다²⁵. 그러나 화농성 가래를 호소하는 급성악화 환자의 세균 동정률은 31%로, 균 동정 여부에 따른 예후의 차이가 없어, 가래 화농성 단독으로는 세균성 악화의 좋은 예측인자가 아니라는 점을 제시하고 있다²⁶. 또한 소규모 연구이지만, 악화 시 가래색이나, 가래 화농성이 세균수와 관련이 없었다²⁷. 그러나 균이 동정되었던 환자들 중 91%는 Anthonisen Type 1이었고 이전에 잦은 악화병력을 보여 세균의 동정이 심한 증상과 악화의 위험인자임을 보여준다²⁶. 또한 안정기 COPD 환자에서 가래 화농성을 가래색에 따라 5단계로 연구자가 구분하여 정의한 연구에서도 짙은 노란색과 초록색 가래가 있는 경우 세균 집락률이 80%, 옅은 노란색 또는 흰색의 가래는 6%, 45%로 짙은 가래색을 세균 집락의 예측인자로 보고하였다¹².

5. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 검사실 지표

COPD 급성악화 초기에 원인이 세균감염임을 알 수 있는 특정한 검사실 근거는 없을까? 비세균성 악화에서 항생제 처방은 항생제의 오남용뿐 아니라 내성균을 유발하므로, 세균성 감염에 의한 급성악화를 진단하고 이상적인 항생제 처방을 위한 객관적인 검사실 예측인자가 요구되고 있다. 현재까지 COPD 급성악화 시 항생제 치료의 지침으로 제시되는 생체표지자는 전신성 염증 표지자인 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)과 procalcitonin 등이 있다.

급성악화 시 CRP ≤ 5 mg/L인 경우 항생제 투여 여부와 관계없이 치료성공률 90%이었고, CRP > 50 mg/L인 경우 항생제군에서 예후가 좋았다²⁸. CRP < 40 mg/L인 경우 대조군의 치료성공률은 88%, CRP ≥ 40 mg/L인 경우 대조군의 치료성공률은 35%로, 치료실패의 예측인자로 CRP ≥ 40 mg/L을 제시했다²⁹. 특히 두 연구 모두 CRP가 낮은 경우 항생제 치료 여부와 관계없이 일관되게 높은 치료성공률을 보여^{28,29}, 세균성 악화 시 항생제 처방의 지표로 CRP가 유용함을 보고하였다. 또한 화농성 가래가 있고 세균이 동정된 군에서 CRP의 악화 후 호전 시 변화가 세균이 동정되지 않은 군에 비해 의미 있었다²⁶. 그러나 항생제 치료 후 세균 제거 여부와 상관없이 CRP가 감소한 경우 배양되지 않는 세균뿐 아니라 바이러스 등 비세균성 감염에 의한 악화를 배제할 수 없었다²⁶.

Procalcitonin을 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 지표로 이용한 4개의 연구에서 항생제 처방률과 처방기간은 줄었고, 예후는 차이가 없었으며³⁰, 세균 배양 양성인 군에서 procalcitonin이 유의하게 높았다³¹. Procalcitonin을 이용하여 세균성 악화를 구별하고 항생제를 처방한다면 항생제의 오남용과 내성균 출현, 항생제 부작용을 감소시킬 것으로 예측해 볼 수 있다. 그러나 CRP와 procalcitonin은 COPD 급성악화에서 서로 강한 상관관계를 보이지 않았다($r=0.46$, $p<0.001$)²⁸. 또한 CRP와 procalcitonin 모두 균 배양 여부와 관련해 일관된 결과를 보이지 않았고, 균 배양 양성 예측에 민감도와 특이도가 모두 낮았다^{26,28,31}. 화농성 가래를 보이는 군에서 CRP는 비화농성 군에 비해 높았으나 procalcitonin은 화농성, 비화농성 두 군 사이에 차이가 없어 CRP가 세균감염 여부를 확신할 수 있는 변수로 추가연구의 필요성을 제시하였다²⁵.

Procalcitonin은 세균 독소나 세균 감염에 의해 분비되는 매개체들에 의해 생성되는 세균감염의 전신성 염증 표지자로, CRP보다 침습성 세균감염에 더 특이하다. 하지만 가격이 비싸 외래에서 쉽게 이용할 수 없는 단점이 있다. CRP는 입원 및 외래환자 모두에게 저렴하고 쉽게 이용될 수 있는 장점이 있어 널리 이용되지만, 세균 감염뿐 아니라, 바이러스 감염, 염증, 종양에서도 상승하는 비특이적 표지자로 기도의 염증반응의 관점에서만 보면 민감할 수는 있겠지만, 세균성 악화에 특이적이지 않은 단점이 있다²⁸.

아직까지는 COPD 급성악화 시 세균감염을 구별하고 항생제 사용의 근거를 제시할 만한 특이한 검사실 지표에 대한 좋은 질의 근거는 없다. 가래 배양은 시간이 오래 걸리고, 기술적인 문제로 신뢰도가 떨어지며, 안정기에도 기도에 균이 집락 되어 있기 때문에 적합한 검사가 아니다². 향후, 경제성, 접근성, 편리성, 신속성, 정확성을 만족하는 급성악화의 검사실 생체표지자에 대한 연구가 더 필요하겠다.

6. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 지표와 검사실 지표의 병용

COPD 급성악화의 외래환자에서 시행된 항생제와 대조군의 비교연구²⁹에서 대조군의 특징만 보면, type 1 환자의 CRP는 42 mg/L, type 2는 22 mg/L, type 3는 21 mg/L였다³². Type 1의 치료실패율은 33.3%, 가래 화농성이 있는 type 2와 type 3의 치료실패율은 20.3%이었지만, 화농성 가래가 없는 경우 type 2와 type 3의 치료실패율은 5.6%였다. 항생제를 사용하지 않은 대조군의 치료실패 예측인자는 CRP 상승(≥ 40 mg/L)과 가래 화농성이었다. 또한 대조군의 치료 실패율은 CRP 상승과 화농성 가래가 있는 경우 64%, CRP 상승만 있고 화농성 가래가 없는 경우는 26%, CRP < 40 mg/L와 화농성 가래는 12%, CRP < 40 mg/L와 가래 화농성 없는 경우는 2.7%로 급성악화의 외래환자에게 CRP 상승과 가래 화농성이 없다면 항생제 처방이 필요하지 않으며, CRP와 Anthonisen 분류를 병용하는 것이 세균성 악화를 구별하고, 비세균성 악화에서 항생제 처방 없이 급성악화를 치료할 수 있는 쉽고 간편한 지표임을 제시하였다³².

7. 결론

COPD 세균성 악화 시 항생제는 반드시 필요하며, 비세균성 악화 시 항생제 투여는 항생제 오남용, 내성균 발생, 부작용 증가, 의료비용 증가를 유발하므로, 세균성 악화를 명확하게 구별하여 항생제를 투여하는 것이 효과적인 치료를 위해 중요하겠다. 진료현장에서는 COPD 지침서에 근거한 항생제 처방을 위한 노력이 필요하며, 이를 위해서는 객관적이고 사용하기 쉬운 임상적, 검사실 지표가 필요하다. 현재까지는 COPD 급성악화 시 가래색의 변화, 가래 화농성뿐만 아니라, CRP 변화 등을 병용한다면 세균성 악화를 구별하는데 유용할 것으로 보이지만, 쉽고, 간편하고, 빠르고, 객관적이고, 정확한 생체표지자에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

References

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline [Internet]. 2014 October 24 [cited 2015 November 7]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
2. Global initiative for obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2015 February [cited 2015 November 7]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf.
3. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease • 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
4. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):380S-5S.
5. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
6. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
7. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1052-7.
8. Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids

- and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15002.
9. Korea centers for disease control and prevention (KCDC). Osong, Cheongju; Prevalence of serotype and multi-drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia, in *Public health weekly report* [Internet]. *phwr* 2014;7(27):573-8 [cited 2015 November 7]. Available from: <http://cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1132-MNU1138-MNU0037-MNU1380&year=2014>.
 10. Bae S, Lee J, Lee J, Kim E, Lee S, Yu J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:65-71.
 11. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
 12. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:58.
 13. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-53.
 14. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
 15. Cheng Y, Borrego ME, Frost FJ, Petersen H, Raisch DW. Predictors for mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Springerplus* 2014;3:359.
 16. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2035-42.
 17. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013;143:82-90.
 18. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM; European COPD Audit team. Antibiotic prescription for COPD exacerbations admitted to hospital: European COPD audit. *PLoS One* 2015;10:e0124374.
 19. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al; PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
 20. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 21. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2013;67:497-515.
 22. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
 23. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
 24. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
 25. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
 26. Chang C, Zhu H, Shen N, Chen Y, He B, Zhao J, et al. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. *COPD* 2015;12:19-30.
 27. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, Telgen MC, van der Palen J, Hendrix MG, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009;103:601-6.
 28. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108-15.
 29. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations

- of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716-23.
30. Tokman S, Schuetz P, Bent S. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:727-35.
 31. Tannverdi H, Örnek T, Erboy F, Altınsoy B, Uygur F, Atalay F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:756-63.
 32. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013;144:1571-7.