

**최준영**

가톨릭대학교 인천성모병원 호흡기내과

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a significant global health burden with high morbidity and mortality. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) contribute to the rapid deterioration of patients' health, leading to increased hospitalizations and mortality. While pharmacological treatments for COPD have evolved considerably, non-pharmacologic strategies for preventing AECOPD are often underutilized. This review highlights the current evidence on various non-pharmacologic interventions for AECOPD prevention, including lung volume reduction, pulmonary rehabilitation, smoking cessation, vitamin D supplementation, and shielding measures. Evidence suggests that these interventions can improve patient outcomes by reducing exacerbation frequency and improving overall quality of life. The review emphasizes the importance of integrating non-pharmacologic strategies into COPD management plans to enhance long-term patient care and reduce healthcare burden.

Key words: Non-pharmacologic measures, COPD, prevention, pulmonary rehabilitation

Corresponding author: : Joon Young Choi, MD, PhD.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

Tel: +82-32-280-5749, E-mail: tawoe@naver.com

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)는 전 세계적으로 중요한 공중 보건 문제로, 높은 유병율과 사망률을 보인다 (1). 특히 급성 악화 (acute exacerbation of COPD, AECOPD)는 환자의 병리적 상태를 급격히 악화시키며, 이는 입원율과 사망률 증가로 이어질 수 있다 (2, 3). 이러한 급성 악화는 COPD 관리에서 중요한 치료 목표 중 하나로, 이를 효과적으로 예방하고 관리하는 것이 환자의 예후를 개선하는데 필수적이다 (2, 4).

지난 수십 년간 COPD 관리에 있어 약물적 치료는 큰 발전을 이루었다. Short-acting bronchodilator 및 systemic corticosteroid 의존하던 과거에서 벗어나, 현재는 long-acting bronchodilator, inhaled corticosteroid (ICS)와 같은 약제들의 복합 요법이 표준 치료로 자리잡았다 (4). 특히 최근에는 triple therapy (ICS + long-acting beta-agonist [LABA] + long-acting muscarinic antagonist [LAMA])의 효과가 입증되어, 이는 급성 악화뿐만 아니라 사망률 감소에도 기여하고 있는 것으로 보고되었다 (5-9). GOLD 2024 report에 따르면 전년도 중증 급성악화 이력이 있거나 중등도 급성악화 이력이 두 번 이상 있었던 환자들 중 혈중 호산구 수치가

높은 환자들에게 있어 이러한 치료를 초기단계에서 권장하고 있다 (4).

반면 비약물적 치료법은 상대적으로 덜 주목받아왔다. COPD의 주요 원인 중 하나인 흡연 중단의 중요성은 이미 잘 알려져 있으며 (10), 2000년대 초반에 폐 용적 감소 수술 (lung volume reduction surgery [LVRS])의 효과가 대규모 randomized trial을 통해 증명되면서 급성 악화 및 사망률을 낮추는 데 기여했으나 이는 제한된 환자군에서만 적용 가능했다 (11-14). 최근에는 기관지경을 통한 폐 용적 감소 시술이 등장하여 수술과 유사한 효과를 보이고 있다 (12, 15). 또한, 호흡 재활의 효과는 오랫동안 입증되어 왔으며, 최근 연구들은 그 시행 시기와 관련된 내용을 발표하였다 (16-21). 또한 비타민 D의 급성 악화 예방 효과에 대한 연구도 발표되었으며 (22-25) COVID-19 팬데믹을 통해 손 씻기, 사회적 거리두기, 마스크 쓰기 등의 방어 조치가 급성 악화를 예방하는데 중요한 역할을 함을 다시 한번 확인할 수 있었다 (26-28).

이 종설의 목적은 비약물적 치료법이 COPD 급성 악화의 예방에 미치는 영향을 이해하고, 이를 통해 향후 치료 전략을 개선하는데 기여하는 것이다. 다양한 비약물적 치료의 최신 연구 결과를 종합적으로 분석함으로써, 더 나은 환자 관리 방안을 제시하고자 한다.

## 1. 폐 용적 감소 (lung volume reduction)

COPD 환자에서 폐 용적 감소는 중증 폐기종 환자에 있어 환자의 증상 및 삶의 질을 개선하고 급성 악화의 빈도를 줄이며 생존율을 향상시키는 치료법 중 하나이다 (12). LVRS는 이 효과를 입증한 수술적 치료법으로, 중증 폐기종 환자에서 손상된 폐의 일부를 제거하여 남은 폐 조직의 환기를 개선하여 환기와 관류의 불일치를 줄이고, 공기 걸림 (air trapping)을 호전시키는 수술이다 (11). 2000년대 초반 연구에서 LVRS는 생존율을 높이고, 급성 악화의 빈도를 줄이며, 전반적인 삶의 질을 향상시키는 것으로 입증되었다 (11, 13, 14). 2003년에 발표된 대규모 무작위 임상 시험인 National Emphysema Treatment Trial (NETT) 연구에 따르면, 적절히 선택된 환자군에서 LVRS는 유의미한 생존율 개선과 운동 능력 향상을 보여주었다 (11). 또한, Washko 등의 연구에서는 forced expiratory volume in one second (FEV1)이 45% 이하인 환자에서 LVRS를 시행한 수술군이 내과적 치료를 한 대조군을 비교하여 급성 악화 발생 시간을 연장시켰고 급성 악화의 빈도를 약 30% 감소시켰음을 보여주었다 (29). 특히, 수술적 반응이 좋은 환자들 (surgical responder; 6개월 후 FEV1이 200ml 이상 상승한 군)은 좋지 않은 환자들 (non-responder)에 비해 급성 악화 발생 시간이 더 길었다. 이는 LVRS가 적절히 선택된 환자군에서 매우 효과적인 치료법을 시사한다. 그러나 LVRS는 수술적 위험성이 있고, 이에 따라 중증 만성 폐질환 환자에게 적용이 제한적이다. 이로 인해 환자 선택이 중요하며, 수술의 위험성을 줄이고 더 많은 환자에게 적용할 수 있는 대안적 방법이 필요하게 되었다.

최근 기관지경을 통한 폐 용적 감소 시술이 개발되면서 LVRS의 대안으로 주목받고 있다 (12). 가장 널리 연구된 방법 중 하나는 기관지 내 밸브 삽입술 (endobronchial valve, EBV)로, 이는 손상된 폐 부분을 향하는 기관지에 one-way valve를 삽입하여 해당 부위의 무기폐를 유도하는 방법이다 (30, 31). EBV 시술은 상대적으로 비 침습적이고, 특정 환자군에서 효과가 입증되었다. 최근 단일 기관에서 시행한 EBV 시행 환자군에 대한 후향적 분석에 따르면 EBV 후 환자들의 FEV1이 상승하고 residual volume (RV)이 감소했으며, 급성 악화의 빈도가 유의미하게 감소하였다 (15). 시술 전 평균 2.5회였던 급성악화의 빈도가 시술 후 1.8회로 감소하였고 ( $p=0.009$ ), 특히 완전한 엽 무기폐 (complete lobar atelectasis)가 1년간 유지된 환자 들에서 급성 악화의 빈도가 더욱 크게 감소하였다. 폐

용적 감소 시술에는 그 외에 endobronchial coil, vapor ablation 등의 시술이 시행되고 있으며, 이러한 시술이 급성악화에 미치는 영향에 대해서는 추가 연구가 필요하다 (4, 12).

## 2. 호흡재활 (pulmonary rehabilitation, PR)

PR은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시키고, 급성 악화의 빈도를 줄이며, 전반적인 기능을 개선하는데 중요한 역할을 한다 (19, 32-34). PR은 개별화된 운동 프로그램, 교육, 행동 변화 전략을 포함한 종합적 접근법으로, 다양한 연구에서 그 효과가 입증되었다 (4). 호흡 재활은 COPD 환자의 증상 완화, 기능적 상태 향상, 건강 관련 삶의 질 개선을 목표로 한다.

PR의 효과는 과거 많은 연구로부터 입증되었으며, 이에 따라 2023년 American Thoracic Society (ATS) guideline과 2024 GOLD report 에서는 PR을 COPD 관리의 필수 요소로 강조하고 있다 (4, 16). PR의 효과에 대해서는 이견이 없겠지만 아직 다양한 연구 주제가 남아있다. 2023 ATS guideline에서는 초기 COPD 환자에 대한 PR, 의료 제공자가 PR로의 의뢰를 개선하기 위한 중재, 급성 악화 후 최적의 PR 시기, 급성 악화 후 PR 참여율 향상, 비 COPD 질환에서의 PR을 중요한 주제로 제시하고 있다 (16).

2016년 Cochrane review에서 AECOPD 이후 병원 입원율을 낮추는 효과를 보인다고 발표하였는데, 그 당시로서 최근 연구들 만 종합하여 분석하였을 때에는 통계적인 유의성이 없었다 (19). 이에 Jenkins 등이 최근 이 메타 분석을 update하여 최근의 연구들을 포함한 메타 분석을 다시 시행하였다(21). 2015년 10월부터 2023년 8월까지의 연구를 가지고 퇴원 3주 이내에 PR을 시행한 연구만을 대상으로 분석을 하였고, 입원 중에 PR을 시행한 연구는 제외하였다. 이 연구 결과 퇴원 3주 이내에 PR을 시행하였을 때 병원 재입원율을 낮추는 효과를 보였고 운동 능력, 증상, 건강 관련 삶의 질을 호전시키는 것을 확인하였다.

또한, 입원 중에 PR을 시행하였을 때의 효과에 대한 연구들이 최근 발표되었다. Moecke 등에 의해 2022년 8월까지 시행한 randomized controlled test (RCT)를 종합하여 시행한 메타 분석에서는 입원 중 PR을 시행한 재활군과 시행하지 않은 대조군에 대해 안정성 및 유의성을 비교하였다 (17). 안정성을 평가하기 위한 지표로는 재원 기간을 분석하였는데, 입원 중 PR을 시행하더라도 대조군에 비해 재원기간이 늘어나지 않았다. 반면 재활군은 대조군에 비해 6-minute walk distance (6MWD)로 평가한 운동 능력, EQ-5D-5L 및 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)로 평가한 삶의 질 향상을 보였다. 또한 Meneses-Echavez 등에 의해 시행한 메타 분석에서는 2020년부터 2022년에 발표된 RCT를 종합하여 입원 중 PR을 시행한 재활군과 시행하지 않은 대조군을 비교하였다 (20). 이 연구에서도 마찬가지로 재활군이 대조군에 비해 re-exacerbation의 위험이 낮아지는 것을 확인하였다. 이 연구에서는 4-12 주의 단기 영향과 12-96 주의 장기 영향을 구분하여 분석하였는데, 단기 뿐만 아니라 장기적으로도 AECOPD-related hospitalization의 위험을 낮추는 것으로 확인되었고, 호흡곤란의 호전 또한 장기적으로 유지되는 것을 확인하였다.

한국에서도 PR의 효과를 입증한 연구가 최근 발표되었다. 한국의 건강보험심사평가원 자료를 분석한 결과, PR이 급성 악화를 예방하고 사망률을 줄이는 효과가 있음이 증명되었다 (18). 또한, PR이 건강 보험 급여 대상으로 지정되면서 처방률이 증가하였고, 이에 따라 PR을 받은 환자들의 의료 비용이 감소하는 것이 확인되었다. 이는 PR이 사회 경제적으로도 중요한 영향을 미친다는 것을 보여준다.

### 3. 금연 및 전자담배

COPD의 가장 중요한 위험 인자 중 하나는 흡연이다 (4). 흡연은 폐포를 파괴하여 폐기종 (emphysema)을 유발하고, 기관지 재형성을 통해 소기도 질환(small airway disease)을 야기한다 (35, 36). 유명한 Peto-Fletcher curve에 따르면, 흡연은 폐 기능 감소와 직접적인 관련이 있으며, 금연을 하면 폐 기능 감소 속도가 원래의 수준으로 회복된다 (37). 따라서 금연은 COPD의 예방과 관리에서 매우 중요한 요소이다.

2009년 Au 등이 수행한 연구는 흡연 중단이 급성 악화에 미치는 영향을 분석하였다 (10). 이 연구는 미국의 대규모 데이터베이스인 Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP)를 사용하여 대기관 무작위 시험을 분석하였다. 23,971명의 환자를 대상으로 한 이 연구에서, 금연한 환자는 계속 흡연한 환자에 비해 급성 악화가 22% 감소한 것으로 나타났다. 또한, 금연 기간이 길어질수록 급성 악화의 위험은 점차 더 감소하는 경향을 보였다. 이 효과는 COPD로 진단받은 환자 뿐만 아니라 진단받지 않은 환자 들에서도 유사하게 나타났다.

최근 몇 년 동안 전자 담배 (E-cigarette, EC)의 사용이 급격히 증가하면서 그 효과와 안전성에 대한 연구가 주목 받고 있다 (38). EC는 전통적인 담배에 비해 덜 해로운 대안으로 홍보되고 있으나, 그 실제 효과와 건강에 미치는 영향은 아직 완전히 이해되지 않고 있다. 일부 연구에서는 전자 담배가 금연을 돕는 데 효과적일 수 있다고 보고하였으나 (39-41), 다른 연구에서는 오히려 전자 담배 사용이 금연에 큰 도움이 되지 않으며, 일부 경우에는 폐 기능 악화를 초래할 수 있다고 보고하고 있다 (38).

Bowler 등의 연구는 미국의 두 대규모 COPD 코호트인 COPDGene과 SPIROMICS 데이터를 사용하여 전자 담배 사용과 관련된 위험과 이점을 분석하였다(38). 약 10년간의 데이터를 분석한 결과, 전자 담배 사용이 비약적으로 증가하였으나, 전자 담배 사용자들은 전통적인 담배 소비를 줄이지 못하였고, 더 높은 니코틴 소비와 관련이 있었다. 이에 따라 전자 담배 사용은 폐 기능 악화와 관련이 있었으며, 전자 담배 사용이 금연에 큰 도움이 되지 않는 것으로 나타났다. 이는 전자 담배 사용이 COPD 환자의 임상적 결과를 호전 시키지 못할 가능성이 높다는 것을 시사한다.

반면, Polosa 등의 연구는 전자 담배 사용이 금연을 돕고 급성 악화를 줄이는 데 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 보여준다(39-41). 최근 연구에서는 5년간의 전향적 추적 관찰을 통해, 전자 담배 사용자들이 대부분 금연에 성공하였고, 급성 악화의 빈도도 감소한 것으로 나타났다. 전자 담배로 전환한 그룹은 5년 전에 비해 급성 악화 빈도가 2.3회에서 1.1회로 감소하였고 ( $p < 0.001$ ), 전통적인 담배를 계속 사용한 그룹은 통계적으로 유의한 변화가 없었다. 전자 담배 사용자와 전통적인 담배 사용자 간의 FEV1 및 급성 악화 빈도에서도 전자 담배 사용자가 더 호전된 양상을 보였다. 또한, 연간 COPD 급성 악화 빈도는 전자 담배 사용자가 대조군에 비해 더 낮았으며, 그 효과는 5년간 지속되었다. FEV1 변화율도 대조군에서는 지속적으로 감소한 반면, 전자 담배 사용자는 증가하는 양상을 보였다.

그러나 전자 담배도 다양한 유해 물질을 포함하고 있기 때문에, COPD 환자들에게 전자 담배를 적극적으로 권장하는 것은 신중해야 한다. 전자 담배는 금연에 어려움을 겪는 환자들에게 선택적이고 조심스럽게 사용될 수 있는 대안으로 고려될 수 있다. 전자 담배의 장기적인 효과와 안전성을 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.

#### 4. 비타민 D 보충

COPD 환자에 있어서 비타민 D 결핍은 면역 반응을 저하시켜 감염에 대한 감수성을 높이고, 이에 따라 COPD 급성 악화의 위험을 증가시킬 수 있다(42, 43). 비타민 D의 보충이 COPD 환자에게 급성 악화를 예방하는 효과가 있는지에 대한 연구는 꾸준히 진행되어 왔다.

2012년 Lehouck 등이 수행한 연구는 비타민 D 보충이 급성 악화에 미치는 영향을 조사한 단일기관 이중맹검 RCT로서, 182명의 중등도에서 중증의 COPD 환자들 중 최근 급성 악화를 경험한 환자를 대상으로 시행되었다(23). 참가자들은 1년 동안 매 4주마다 고용량 비타민 D(100,000 IU) 또는 위약을 투여 받았다. 연구 결과, 전체 환자군에서 비타민 D 보충은 급성 악화의 빈도에 유의한 영향을 미치지 않았으나, 혈청 25-(OH)D level 수치가 10ng/mL 이하인 중증 결핍 환자군에서는 급성 악화의 위험이 43% 감소한 것으로 나타났다(95% CI 0.33-0.98, p=0.042).

이후 Jolliffe 등이 수행한 메타 분석에서는 비타민 D 보충과 COPD 급성 악화의 관계를 재검토하였다(25). 이 메타 분석은 다양한 임상시험 데이터를 종합한 결과, 전체 환자군에서는 비타민 D 보충이 급성 악화에 유의한 영향을 미치지 않았지만, 25(OH)D 수치가 25nmol/L 이하인 중증 결핍 환자군에서는 급성 악화의 빈도가 유의하게 감소한 것으로 나타났다(IRR=0.74, 95% CI 0.57-0.96, p=0.03)

반면, Rafiq 등이 수행한 최근 연구에서는 상반된 결과가 나왔다(22). 이 연구는 15-50nmol/L의 비타민 D 결핍을 가진 COPD 환자 240명을 대상으로 한 다기관 무작위 대조시험으로, 참가자들은 1년 동안 매주 16,800 IU의 비타민 D3 또는 위약을 투여 받았다. 연구 결과, 전체 환자군에서 비타민 D 보충은 급성 악화의 빈도를 유의하게 줄이지 못하였으며, 중증 결핍 환자군에서도 비슷한 결과가 나타났다. 또한, 비타민 D 보충은 운동 능력이나 폐 기능, 염증 표지자에 유의한 변화를 주지 못했다. 이러한 상반된 연구 결과들은 추가 연구가 필요함을 시사한다. 비타민 D 결핍이 COPD 환자의 급성 악화에 미치는 영향은 아직 명확하지 않으며, 비타민 D 보충이 급성 악화를 예방하는 데 효과적인지에 대한 결론을 내리기 위해서는 더 많은 대규모 임상시험이 필요하다. 또한, 비타민 D 보충의 용량, 빈도, 치료 기간 등을 최적화하기 위한 연구도 필요하다.

#### 5. 방어 조치 (Shielding Measures)

COPD 환자들에게 필요한 방어 조치의 중요성은 COVID-19 팬데믹을 통해 더욱 명확해졌다. 방어 조치란 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리 두기와 같은 기본적인 위생 및 보호 전략을 포함하며, 이러한 조치는 전염성 질환의 확산을 막는 데 중요한 역할을 한다(44, 45). 특히, COVID-19 팬데믹 기간 동안 시행된 방어 조치들이 COPD 급성 악화의 빈도에 미친 영향을 평가하는 것은 COPD 관리에서 중요한 시사점을 제공한다.

최근 5년간 COVID-19 팬데믹 이전과 이후의 COPD 급성 악화 입원을 변화를 분석한 여러 연구가 발표되었다(26-28, 45-48). 프랑스에서 시행된 전국 단위 연구에서는 COVID-19 발생 전인 2016-2019년과 비교하여 2020-2021년 동안 AECOPD(급성 악화로 인한 COPD 입원)의 병원 입원율이 확연하게 감소한 것을 확인하였다(48). 이는 팬데믹 동안 시행된 방어 조치들이 감염 확산을 억제하여 COPD 급성 악화의 발생을 줄이는 데 기여했음을 시사한다. 하지만, COVID-19로 인한 급성 악화 입원 환자의 병원 내 사망률은 증가하여, 급성 악화로 인한

입원 환자의 중증도가 높아졌음을 보여주었다.

미국에서도 유사한 결과가 나타났다. Trujillo 등이 수행한 연구에서는 베테랑 코호트를 이용하여 COVID-19 팬데믹 동안 급성 악화 빈도가 감소한 것을 확인하였다(26). 특히, 급성 악화가 두 번 미만으로 감소한 환자들을 살펴보면, 이들은 손 씻기, 환기가 잘 되지 않는 곳 피하기, 집에서 보호 조치 취하기, 항상 마스크 착용하기, 사회적 거리 두기 등의 방어 조치를 철저히 시행한 것으로 나타났다. 이는 방어 조치가 COPD 급성 악화를 예방하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 다시 한번 확인해 주었다.

COVID-19 팬데믹 동안 방어 조치의 중요성이 강조되었으며, 이러한 조치들은 단순히 COVID-19 뿐만 아니라 다른 호흡기 감염에 의한 COPD 급성 악화를 예방하는 데도 효과적일 수 있다. 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리 두기와 같은 조치는 감염성 질환의 전파를 줄이는 데 효과적이며, COPD 환자들에게 이러한 방어 조치를 교육하고 권장하는 것은 중요하다.

## 결론

COPD의 급성 악화 예방은 환자의 삶의 질을 개선하고, 의료 비용을 절감하는 데 중요한 역할을 하며 폐기능을 호전 시키고 사망률을 떨어트리는 중요한 역할을 한다. 본 논문에서는 폐 용적 감소, 호흡 재활, 금연 및 전자 담배, 비타민 D 보충, 그리고 방어 조치와 같은 비약물적 개입 방법들의 최신 연구 결과를 종합하여 그 효과를 평가하였다. 종합적으로, 비약물적 개입 방법들은 COPD 급성 악화 예방에 중요한 역할을 하며, 환자의 전반적인 건강 상태와 삶의 질을 개선할 수 있다. 향후 지속적인 연구와 임상적 적용을 통해 이러한 개입 방법들의 효과를 최적화하고, COPD 환자들에게 보다 나은 치료 전략을 제공해야 할 것이다. 이러한 노력은 COPD 관리의 질을 향상시키고, 장기적으로 환자과 사회 전체에 긍정적인 영향을 미칠 것이다.

## References

1. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-58.
2. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):786-96.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guidelines, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2024) [Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-reports/>].
5. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting

- bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(6).
6. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, 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(10125):1076-84.
  7. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
  8. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508-16.
  9. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64.
  10. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med.* 2009;24(4):457-63.
  11. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2059-73.
  12. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):147-56.
  13. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med.* 2000;343(4):239-45.
  14. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2092-102.
  15. Brock JM, Böhmker F, Schuster PU, Eberhardt R, Gompelmann D, Kontogianni K, et al. Endobronchial lung volume reduction with valves reduces exacerbations in severe emphysema patients. *Respir Med.* 2023;218:107399.
  16. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):e7-e26.
  17. Moecke DP, Zhu K, Gill J, Brar S, Petlitsyna P, Kirkham A, et al. Safety and Efficacy of Inpatient Pulmonary Rehabilitation for Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analyses. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(2):307-19.
  18. Choi JY, Kim KU, Kim DK, Kim YI, Kim TH, Lee WY, et al. Pulmonary Rehabilitation Is Associated With Decreased Exacerbation and Mortality in Patients With COPD: A Nationwide Korean Study. *Chest.* 2024;165(2):313-22.
  19. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):Cd005305.
  20. Meneses-Echavez JF, Chavez Guapo N, Loaiza-Betancur AF, Machado A, Bidonde J. Pulmonary

- rehabilitation for acute exacerbations of COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2023;219:107425.
21. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, Lindenauer P, Carlin B, Alison JA, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2024;79(5):438-47.
  22. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, Daniels JM, Bet PM, Boersma WG, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(2):491-9.
  23. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(2):105-14.
  24. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients- a literature review. *Respir Med.* 2018;139:34-8.
  25. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74(4):337-45.
  26. Trujillo C, Garnet B, Zadeh AV, Urdaneta G, Campos M. Decrease in Exacerbations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Cohort of Veterans with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021;8(4):572-9.
  27. McAuley H, Hadley K, Elneima O, Brightling CE, Evans RA, Steiner MC, et al. COPD in the time of COVID-19: an analysis of acute exacerbations and reported behavioural changes in patients with COPD. *ERJ Open Res.* 2021;7(1).
  28. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255659.
  29. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):164-9.
  30. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Reinhardt H, Ernst A, Heussel CP, et al. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest.* 2012;142(4):900-8.
  31. Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial Valves for the Treatment of Advanced Emphysema. *Chest.* 2021;159(5):1833-42.
  32. Güell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC, Rodríguez-Trigo G, Pijoan JI, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):622-9.
  33. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(9):1015-23.
  34. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest.* 2005;128(2):673-83.
  35. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.*



- 2011;365(17):1567-75.
36. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
  37. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
  38. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MK, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1315-22.
  39. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, et al. Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir Res*. 2016;17(1):166.
  40. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, Puleo R, et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2533-42.
  41. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Busà B, Pennisi A, Malerba M, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320961617.
  42. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11).
  43. Gaudet M, Plesa M, Mogas A, Jalaleddine N, Hamid Q, Al Heialy S. Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res*. 2022;23(1):252.
  44. Cheng DO, Hurst JR. COVID-19 and 'basal' exacerbation frequency in COPD. *Thorax*. 2021;76(5):432-3.
  45. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021;76(5):512-3.
  46. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med*. 2021;19(1):124.
  47. Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lessons for Future Care. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1).
  48. Poucineau J, Delory T, Lapidus N, Hejblum G, Chouaïd C, Le Cœur S, et al. Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:995016.