

Michele Vitacca¹, Dina Visca², Antonio Spanevello²

Cure correlate in Pneumologia Riabilitativa: la Riabilitazione Polmonare nelle Broncopneumopatie Croniche Ostruttive (BPCO) può trarre beneficio da un approccio multidisciplinare?

¹ Pneumologia Riabilitativa ICS Maugeri IRCCS Lumezzane (BS)

² Pneumologia Riabilitativa ICS Maugeri IRCCS Tradate (VA), Università degli Studi dell'Insubria Varese Como

RIASSUNTO. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo.

Patologie cardiovascolari, osteoporosi, depressione e ansia, condizionamento neuromuscolare e apnee ostruttive del sonno sono comorbidità frequenti e importanti nella BPCO, spesso sotto diagnosticate e associate a peggiore stato di salute e prognosi.

La riabilitazione respiratoria migliora i sintomi, la qualità della vita, la funzione polmonare e lo stato di salute in pazienti con patologie croniche ostruttive. Per definizione è un intervento ad ampio spettro che si basa su una valutazione del paziente seguita da terapie personalizzate, essa include inoltre riallenamento allo sforzo, intervento educativo e modifica dello stile di vita volto al miglioramento della condizione fisica e psicologica di persone affette da patologie croniche respiratorie e al miglioramento della aderenza alla terapia e allo stile di vita. La limitazione all'esercizio fisico in pazienti con BPCO è multifattoriale, è dovuta a una limitazione ventilatoria, alterazione degli scambi intrapolmonari dei gas, alterazione vascolare polmonare e cardiaca, disfunzione muscolare e a presenza di comorbidità.

La riabilitazione pneumologica ha come obiettivo il miglioramento della funzione cardiorespiratoria e muscolare, miglioramento dei sintomi e della qualità di vita nelle attività quotidiane, agendo in sinergia con l'effetto della terapia inalatoria.

La BPCO ha una storia naturale variabile, spesso l'insufficienza respiratoria cronica complica le fasi di progressione della malattia. È stato dimostrato che il supplemento di ossigeno e la ventilazione meccanica non invasiva migliorano la sopravvivenza e riducono il rischio di ricoveri ospedalieri in pazienti affetti da BPCO. Studi successivi hanno poi evidenziato il ruolo benefico di utilizzare supplemento di ossigeno e NIV durante sia i programmi di fisioterapia respiratoria sia durante le ore notturne. In conclusione, un approccio ad ampio spettro per diagnosi e stadiazione della BPCO anche alla luce delle comorbidità spesso presenti potrebbe convogliare verso un approccio multidisciplinare e sinergico sia in termini di trattamento farmacologico che non farmacologico di una sindrome infiammatoria sistemica.

Parole chiave: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, Riabilitazione respiratoria, Terapia inalatoria, Ossigeno, Ventilazione meccanica non invasiva.

ABSTRACT. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation.*

Introduzione

La moderna impostazione della Riabilitazione Respiratoria (RR) è quella di offrire un programma/percorso rivolto alla patologia respiratoria principale ma anche alle problematiche sistemiche (infiammatorie) che affliggono, in genere, le malattie croniche invalidanti.

La cachessia, la disfunzione dei muscoli periferici, patologie cardiovascolari, osteoporosi, depressione e patologie oncologiche potrebbero avere origine da una comune infiammazione cronica che porterebbe poi a tutti i sintomi sistemici tipici di ogni singola patologia; la BPCO sarebbe quindi una delle patologie sistemiche derivante dalla comune infiammazione.

È pure ben nota la relazione tra inattività fisica e rischio di morte con dimostrazione che i soggetti altamente inattivi hanno un rischio di morte superiore al 30% rispetto a soggetti BPCO attivi.

La frequenza e la severità delle comorbidità nei pazienti affetti da BPCO è ormai una realtà ben dimostrata e fonte di complessità diagnostica, terapeutica e riabilitativa sia nei reparti ospedalieri che nella medicina di comunità.

La RR non può più essere intesa come una serie di pratiche atte a trattare la disabilità dei singoli individui, quanto una visione sistemica che pone al centro del contesto la persona, i suoi specifici bisogni di salute, di partecipazione e di valorizzazione delle sue abilità.

A questo proposito, la recente impostazione voluta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con la "International Classification of Functioning, Disability and Health framework" costringe tutti gli operatori della riabilitazione a trovare connessioni, interazioni e sinergie tra la componente definita delle **FUNZIONI** (Funzione respiratoria, cardiaca, muscolare e della capacità all'esercizio) con la parte definita delle **ATTIVITÀ** e cioè la capacità di eseguire le Attività della vita quotidiana (ADL, ACTIVITIES OF DAILY LIFE) (cammino, stare in piedi, muoversi, trasportare).

Un approccio combinato alla ottimizzazione delle funzioni e delle attività è quello che possiamo identificare come "**processo delle cure correlate**" e cioè un insieme di valutazioni diagnostiche e interventistiche, trattamento farmacologico, trattamento fisioterapico, cura, prevenzione sia della componente funzionale che della compo-

Cardiovascular diseases, osteoporosis, depression/anxiety, musculoskeletal impairment and obstructive sleep apnea are frequent and important comorbidities in COPD, often under-diagnosed, and associated with poor health status and prognosis.

Pulmonary rehabilitation improves symptoms, quality of life, pulmonary function, and health care in patients with chronic respiratory disease. By definition it is a comprehensive intervention based on a thorough patient assessment followed by patient-tailored therapies that include, but are not limited to, exercise training, education, and behavior change and designed to improve the physical and psychological condition of people with chronic respiratory disease and to promote the long-term adherence to health-enhancing behaviors.

Exercise limitation in patients with COPD is multifactorial and includes ventilatory limitation, gas transfer abnormalities, pulmonary vascular and cardiac dysfunction, limb muscle dysfunction, and comorbid impairments.

Overall, pulmonary rehabilitation aims to improve cardiorespiratory and skeletal muscle function improving respiratory symptoms and quality of life in daily life activities adding a synergic support to the pharmacologic inhaled therapy.

COPD has a variable natural history, but most of the time chronic respiratory failure complicates disease progression. Supplemental oxygen and noninvasive mechanical ventilation have been proven to improve survival and reduce hospital admissions in COPD patients. Furthermore additional studies have shown that exercise performance benefit from supplemental oxygen and NIV used both during rehabilitation exercise programs and over the night.

In conclusion, an overarching approach to diagnosis, assessment of severity of COPD and its frequent comorbidities should guide to a multidisciplinary and synergic approach in terms of pharmacological and nonpharmacological management of a systemic inflammatory syndrome.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Rehabilitation, Inhaled Therapy, Supplemental Oxygen, Non Invasive Mechanical Ventilation.

nente legata alle attività personali. Da qui ne consegue la necessità di nuovi e rivisitati PDTA nonché la proposta di misurare contemporaneamente esiti sinergici e moltiplicativi sia di stabilizzazione clinica che di outcomes riabilitativi.

Esempio cardine di cure correlate in Pneumologia Riabilitativa è il trattamento della BPCO e della sua complicazione maggiore (Insufficienza respiratoria cronica) caratterizzate da dispnea da sforzo prima, e da dispnea a riposo nelle fasi più avanzate, frequenti riacutizzazioni e peggioramento della qualità della vita.

L'ostruzione bronchiale, l'intrappolamento d'aria, iperinflazione sono la causa principale della dispnea, della minor tolleranza all'esercizio, ridotta attività e ridotta qualità della vita. Il trattamento con broncodilatatori è pertanto il trattamento cardine che, migliorando la funzione meccanica polmonare, migliora il controllo dei sintomi e degli outcomes clinici.

In dettaglio i risultati attesi da un approccio integrato secondo il processo di cure correlate sulla BPCO comprendono: ottimizzazione della prescrizione farmacologica, educazione alla patologia, aderenza alla terapia farmacologica,

individuazione delle comorbidità, cura delle comorbidità, miglioramento del self management, ottimizzazione nutrizionale, controllo delle riacutizzazioni, controllo della componente secretiva, miglioramento della tolleranza allo sforzo, miglioramento della forza dei muscoli periferici, miglioramento dell'attività fisica, riduzione della dispnea durante la attività della vita quotidiana (ADL), riduzione confinamento sociale, miglioramento qualità della vita.

La farmacologia

Il trattamento farmacologico della BPCO è finalizzato a ridurre i sintomi respiratori (in particolare la dispnea), la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e ad aumentare la tolleranza allo sforzo.

I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, LABA (*Long-Acting β_2 -agonists*) e LAMA (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*), rappresentano il trattamento farmacologico chiave nella BPCO.

L'uso combinato di broncodilatatori appartenenti a diverse classi di farmaci, che agiscono su diversi sistemi recettoriali, può migliorare la funzione polmonare e i sintomi, risultando particolarmente utile nei pazienti con BPCO moderata-grave. Un elemento patogenetico centrale nella malattia bronco-ostruttiva è considerato la iperinflazione polmonare che, sviluppandosi in particolare sotto sforzo, riduce l'efficienza della funzionalità polmonare e interferisce con una buona ventilazione, compromettendo la possibilità di svolgere attività fisica e promuovendo l'insorgenza di sintomi precoci.

Tali farmaci tendono anche a ridurre l'iperinflazione durante lo sforzo, migliorando la prestazione fisica e i sintomi individuali, una volta posto il paziente in condizioni più favorevoli per attuare una ventilazione più efficiente.

Gli studi clinici condotti negli anni più recenti e basati su "indicatori di esito centrati sul paziente" (PROs) sono decisamente a supporto del trattamento con la combinazione LABA/LAMA, poiché hanno fornito molti dati di riduzione significativa dei sintomi e delle riacutizzazioni moderate o gravi, e di miglioramento della qualità di vita rispetto alle monoterapie, oltre ad avere dimostrato eccellente tollerabilità e sicurezza.

La valutazione della tolleranza allo sforzo non è in genere valutata nella maggior parte dei trials clinici, specie in quelli di tipo registrativo. Tuttavia i parametri della capacità di esercizio sono indici estremamente importanti per il paziente, in quanto dimostrano quanto le variazioni spirometriche ottenute grazie ai farmaci si traducano in effetti clinici importanti, come quello di poter fare maggiore attività fisica e conseguentemente avere meno limitazioni nelle attività della vita quotidiana.

La Tabella 1 riassume i risultati delle combinazioni LABA/LAMA sul miglioramento della tolleranza allo sforzo. Per le combinazioni indacaterolo/glicopirronio e vilanterolo/umeclidinio sono disponibili due studi di breve durata, uno per ogni combinazione, che mostrano un miglioramento del tempo di endurance (il metodo maggiormente utilizzato per valutare le variazioni nella tolleranza

Tabella I. Riassunto studi su broncodilatazione e tolleranza allo sforzo in pazienti con BPCO

| Farmaco/studio | Durata studio (settimane) | N° pazienti | Exercise Endurance Time |
|---|---------------------------|-------------|--|
| Indacaterolo-Glicopirronio 110/50 µg | | | |
| Beeh <i>et al.</i> 2014 (BRIGHT) | 3 | 85 | 60 sec (vs placebo) |
| Umeclidinio-Vilanterolo 62.5/25 µg | | | |
| Maltais <i>et al.</i> 2014 (studio 1) | 12 | 657 | +43.7 sec (vs placebo) |
| Tiotropio-Olodaterolo 5/5 µg | | | |
| Maltais <i>et al.</i> 2015 (TORRACTO) | 12 | 404 | +21% (vs placebo) |
| O'Donnell <i>et al.</i> 2017 (MORACTO 1) | 6 | 586 | +1.9 % (vs Tio) ^{ns} +5.6% (vs Olo) +17.3% (vs placebo) |

allo sforzo ad opera di diversi interventi terapeutici) ad opera della doppia broncodilatazione rispetto al placebo.

Per la combinazione acilidinio/formoterolo, recentemente è stato pubblicato uno studio di confronto della combinazione con il placebo sulla insufflazione polmonare, la capacità di esercizio e l'attività fisica.

Il trattamento durava 8 settimane, ma solo nelle ultime 4 settimane alla terapia farmacologica si aggiungevano le istruzioni per migliorare l'attività fisica, che era monitorata con specifici monitors, ulteriormente verificata con questionari ed implementata con richiami periodici. Dopo le prime 4 settimane, la combinazione acilidinio/formoterolo migliorava l'insufflazione polmonare post-dose e pre-dose (anche se quest'ultima in maniera non statisticamente significativa), il tempo di endurance e l'attività fisica (in termini di minor numero di pazienti inattivi), rispetto al placebo. Nelle seconde 4 settimane, l'aggiunta dell'intervento educativo a svolgere maggiore attività fisica si accompagnava ad un ulteriore ma modesto miglioramento di questi indici. Nel gruppo placebo, l'intervento educativo migliorava nella seconda parte dello studio la tolleranza allo sforzo, senza però raggiungere i valori ottenuti nel gruppo in trattamento attivo. Infine, in due studi di 12 e 6 settimane, la combinazione tiotropio/olodaterolo ha mostrato un miglioramento del tempo di endurance quando confrontata con il placebo, mentre il confronto con i due monocomponenti è risultato significativo verso l'olodaterolo ma non verso il tiotropio da solo.

Una recente revisione dell'efficacia della doppia broncodilatazione nella BPCO è stata recentemente pubblicata e può essere consultata per integrazione.

Il training fisico e la riabilitazione in ambito respiratorio

La RR è definita "un intervento multifattoriale individualizzato basato e non limitato al solo training ma orientato alla educazione, alla terapia comportamentale organizzata per migliorare la condizione fisica e psicologica del soggetto promuovendo la aderenza e i cambiamenti comportamentali".

La RR, basata su programmi di training allo sforzo, stimolo alla attività fisica, riduzione delle riacutizzazioni, educazione, aumento della partecipazione sociale hanno massima efficacia sull'aumento della tolleranza allo

sforzo, sull'aumento della capacità funzionale, sul miglioramento della dispnea, sulla riduzione esacerbazioni, sul miglioramento della QoL, sul miglioramento del benessere con positivi effetti sistemici legati alle comorbidità.

Controversa invece è la dimostrazione di efficacia della riabilitazione sull'aumento di attività fisica quotidiana.

La ragionevole sinergia tra farmaco e training

L'abilità dei broncodilatatori a migliorare la performance all'esercizio potrebbe quindi essere potenzialmente amplificata incoraggiando un aumento di attività fisico o arruolando i pazienti BPCO in strutturati programmi di training.

A tal proposito, Casaburi dimostrò che la combinazione di un broncodilatatore e di un periodo strutturato di training riusciva a ottimizzare e migliorare la capacità di esercizio misurata con un test di endurance se confrontato con riabilitazione e placebo.

A contrario Foglio ha dimostrato che un LAMA in combinazione con la RR migliorava significativamente la dispnea ma non la tolleranza allo sforzo misurata con test del cammino se confrontato con un percorso di riabilitazione e placebo.

È ragionevole pensare che, se i farmaci broncodilatatori riescono a migliorare la fisiologia, il training è necessario per migliorare ulteriormente l'esercizio fisico soprattutto misurato con il tempo di endurance già ottenuto con i soli farmaci.

Sono quindi ben evidenti i possibili campi di azione nella messa in atto di programmi comportamentali e di self-management che stimolino sia la aderenza farmacologica che l'incremento della attività /training fisico.

Futuri e più robusti studi dovranno quindi tener conto della combinazione di farmacologia e trattamenti non farmacologici nell'ottenimento di solidi outcomes per il paziente BPCO.

L'ossigeno terapia/NIV

È dimostrato che la somministrazione di ossigeno terapia continuativa nel tempo (LTOT) aumenta la sopravvivenza in pazienti con severa insufficienza respiratoria

cronica (IRC) e che, in pazienti selezionati con moderata desaturazione da sforzo, la LTOT può essere di aiuto durante la loro attività fisica e durante la esecuzione di test di tolleranza allo sforzo.

È dimostrato che la ventilazione non invasiva (NIV) può migliorare la sopravvivenza riducendo le ospedalizzazioni in pazienti altamente selezionati che hanno avuto una grave ospedalizzazione e che sono stati dimessi ancora ipercapnici stabilmente.

L'uso in acuto della NIV durante l'esercizio riduce il lavoro respiratorio e la dispnea aumentando la tolleranza allo sforzo nei pazienti BPCO.

La NIV è anche utile nel ridurre la fatica durante le ADL in particolare durante il cammino.

La NIV notturna in pazienti ipercapnici sembra essere promettente nel miglioramento della ADL.

La sinergia tra LTOT, NIV e training

È stato precedentemente dimostrato che percorsi di riabilitazione basati sul training fisico possono essere efficaci in pazienti BPCO con IRC tanto quanto su pazienti con sola BPCO.

Una recente revisione ha confermato che programmi di training all'esercizio in pazienti BPCO e IRC con uso di ossigeno terapia si sono dimostrati utili nel migliorare la tolleranza all'esercizio e la qualità della vita.

Pazienti BPCO che eseguivano la NIV di notte e che di giorno venivano allenati mostravano un significativo miglioramento nella capacità all'esercizio e nella qualità della vita se confrontati con pazienti che venivano solo allenati.

Inoltre in pazienti con IRC e già utilizzatori al domicilio di NIV e ossigeno terapia, l'aggiunta della NIV più ossigeno a sedute di training portava un significativo miglioramento del tempo di endurance

Conclusioni

La moderna riabilitazione specialistica respiratoria si fonda sulla cura della funzione e della disabilità che richiedono un intervento complesso, personalizzato, multidisciplinare così da consentire di porre in essere condizioni di *integrazione* delle prestazioni sanitarie, riabilitative e sociali: solo una vera sinergia di orizzonti, sforzi assistenziali e percorsi di cura potranno fare la differenza nella presa in carico dello "tsunami" chiamato cronicità.

Bibliografia

- 1) Ambrosino N, Xie L. The use of non invasive ventilation during exercise training in COPD patients. COPD 2017; 14: 396-400.
- 2) Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). Respir Res 2015; 16: 92.
- 3) Beeh KM, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat is superior to that of twice-daily

- salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler (ENERGITO study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 193-205.
- 4) Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. Respiratory Medicine 2014; 108(4): 584-592.
- 5) Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, Man WD, Morgan MD, Proud D, Roberts CM, Sewell L, Singh SJ, Walker PP, Walmsley S; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax 2013 Sep; 68 Suppl 2: ii1-30.
- 6) Camillo CA, Osadnik CR, van Remoortel H, Burtin C, Janssens W, Troosters T. Effect of "add-on" interventions on exercise training in individuals with COPD: a systematic review. ERJ Open Res 2016 Mar 29; 2(1).
- 7) Carone M, Patessio A, Ambrosino N, Baiardi P, Balbi B, Balzano G, Cuomo V, Donner CF, Fracchia C, Nava S, Neri M, Pozzi E, Vitacca M, Spanevello A. Efficacy of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure (CRF) due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The Maugeri Study Respiratory Medicine 2007; 101: 2447-2453.
- 8) Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. Biomed Res Int 2013; 2013: 184678.
- 9) Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest. 2005 Mar; 127(3): 809-17.
- 10) Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(4): 257-67.
- 11) Cirio S, Piran M, Vitacca M, Piaggi G, Ceriana P, Prazzoli M, Paneroni M, Carlucci A. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. Respir Med 2016 Sep; 118: 128-32.
- 12) Dreher M, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. Eur Respir J 2007; 29: 930-6.
- 13) Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Jansen DF, Kerstjens HA, Zijlstra JG, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. Thorax 2008; 63: 1052-7.
- 14) Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Two-year home-based nocturnal non-invasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. Respir Res 2011; 12: 112.
- 15) Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD Eur Respir J 2008; 31: 204-212.
- 16) Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007 Sep 1; 370(9589): 797-9.
- 17) Furlanetto KC, Pitta F. Oxygen therapy devices and portable ventilators for improved physical activity in daily life in patients with chronic respiratory disease. Expert Rev Med Devices 2017 Feb; 14(2): 103-115.
- 18) Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary non-invasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000 Oct; 162(4 Pt 1): 1335-41.
- 19) Global initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/> edition.
- 20) Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. Eur Respir J 1991; 4(4): 415-20.
- 21) Lowie EGW Vanfleteren, Martijn A Spruit, Miriam Groenen, Svetlana Gaffron, Vanessa PM van Empel, Piet LB Bruijnzeel, Erica PA Rutten, Jos Op 't Roodt, Emiel FM Wouters, Frits ME Franssen. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements

- and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 7, pp 728-735, Apr 1, 2013.
- 22) Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
 - 23) Mahler DA, et al. INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67(9): 781-8.
 - 24) Maltais F, Gáldiz Iturri JB, Kirsten A, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K, ... Casaburi R. Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. *Thorax* 2015; 69(Suppl 2): A1-A233.
 - 25) Maltais F, Singh D, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2014; 8(6): 169-81.
 - 26) Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscrift N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Jun 6; 317(21): 2177-2186.
 - 27) O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, ... Maltais F. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J* 2017 Apr 19; 49(4).
 - 28) Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, Debigare R, Dechman G, Ford G, Pepin V, Reid D, Sheel AW, Stickland MK, Todd DC, Walker SL, Aaron SD, Balter M, Bourbeau J, Hernandez P, Maltais F, O'Donnell DE, Bleakney D, Carlin B, Goldstein R, Muthuri SK; Canadian Thoracic Society COPD Committee Expert Working Group.
 - 29) Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease-practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J* 2010 Jul-Aug; 17(4): 159-68.
 - 30) Paneroni M, Simonelli C, Vitacca M, Ambrosino N. Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2017 Aug; 96(8): 541-548.
 - 31) Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *International Journal of COPD* 2017; 12: 141-168.
 - 32) Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
 - 33) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FM, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJ, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AM, Carlin B, Benzo R, Meek P, Morgan M, Rutten-van Mölken MP, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, Wouters EF; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Oct 15; 188(8): e13-6.
 - 34) Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
 - 35) Vitacca M, Kaymaz D, Lanini B, Vaghegghini G, Ergün P, Gigliotti F, Ambrosino N, Paneroni M. Non-invasive ventilation during cycle exercise training in patients with chronic respiratory failure on long-term ventilatory support: A randomized controlled trial. *Respirology* 2017 Sep 22. doi: 10.1111/resp.13181. [Epub ahead of print].
 - 36) Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, Smith C, Man WD, Tal-Singer R, Edwards LD, Calverley PM, Magnussen H, Polkey MI, Wouters EF. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med* 2012 Apr; 106(4): 522-30.
 - 37) Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Garcia Gil E. ACTIVATE: The effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Aug 24; 12: 2545-2558.
 - 38) Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease: inhale deeply and start to exercise. *Eur Respir J* 2017 Apr 19; 49(4).
 - 39) Wedzicha JA, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Eng J Med* 2016; 374(23): 2222-34.