



# KOAH Akut Alevlenmelerinde CRP Rehberliğinde Antibiyoterapi

## CRP-Guided Antibiotherapy in COPD Exacerbation

Hülya DİROL, Aykut ÇİLLİ

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

### Hülya DİROL

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Antalya, Türkiye

E-posta: hulyadirol@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 03.03.2020  
Kabul tarihi \ Accepted : 23.03.2020  
Elektronik yayın tarihi : 04.03.2021  
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:  
Cite this article as:  
Dirol H, Çilli A. KOAH akut alevlenmelerinde CRP rehberliğinde antibiyoterapi. Akd Tıp D 2021; 7(1):52-6.

Hülya DİROL  
ORCID ID: 0000-0002-7712-6467  
Aykut ÇİLLİ  
ORCID ID: 0000-0001-9985-3502

### ÖZ

**Amaç:** KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirlemede en sık kullanılan Antonisen kriterleri, antibiyotik tedavisinden fayda görecekten hastaları belirlemede yeterince duyarlı değildir. KOAH alevlenmeleri için CRP eşliğinde antibiyotik reçete edilmesinin, zarar kanıtı olmaksızın daha düşük bir oranda antibiyotik kullanımı ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu çalışma, KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğinde antibiyoterapi ile standart yaklaşımı karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine KOAH alevlenme nedeniyle başvuran 40 yaş üstü hastalar, kontrol (Antonisene göre) ve CRP grubu (CRP'e göre) olarak randomize edildiler. Kontrol grubuna Antonisen kriterlerine göre, CRP grubuna CRP düzeyi >1 mg/dl ise antibiyotik verildi. Hastalar 2. haftada ve 3. ayda, tekrar alevlenme, hastane başvurusu, hastane/YBÜ yatışı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 59,5±9,5, kontrol grubundakilerin 60,2±12,5 idi. Gruplar, cinsiyet, sigara kullanım özellikleri, semptomlar, komorbiditeler bakımından da benzerdi. Ortalama antibiyotik kullanım süresi kontrol grubunda 3,83±3,41 gün, CRP grubunda 3,52±3,13 gün idi. Gruplar arasında antibiyotik kullanımı (p=0,34) ve 2. haftada ve 3. ayda tekrar alevlenme, alevlenme nedeni hastane başvurusu, hastane/YBÜ yatışı açısından fark saptanmadı.

**Sonuç:** KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğiyle antibiyotik kullanımı azalmadı. CRP rehberliğinde antibiyotik tedavisinin sonuçları standart yaklaşımdan daha kötü değildi. CRP'nin farklı değerlerinin standart yaklaşımdan daha iyi olup olmadığını değerlendirmek için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak, randomize, kontrollü yeni çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** KOAH, CRP, Antibiyotik

### ABSTRACT

**Objective:** Antibiotic use in COPD exacerbations is controversial. The Antonisen criteria, used frequently to determine the antibiotic indication, is not sensitive enough to identify who will benefit from antibiotics. It has been reported that CRP guidance for COPD exacerbations results in decreased antibiotic use without any harm. This study was conducted to compare CRP-guided antibiotherapy and the standard approach.

**Material and Methods:** Patients, over 40 years of age, presenting to the Akdeniz University Chest Diseases outpatient clinic for COPD exacerbation, were randomized as control (Antonisen-guided) and CRP (CRP-guided) groups. Antibiotics were given according to the Antonisen criteria in the control group and if CRP was >1 mg/dl in the CRP group. The patients were re-evaluated at 2 weeks and 3 months in terms of re-exacerbation, re-admission and hospitalization/ICU stay due to exacerbation.

**Results:** The mean age was 59.5±9.5 in the study group and 60.2±12.5 in the control group. The groups were similar in terms of gender, smoking characteristics, symptoms, and comorbidities. The mean antibiotic duration was 3.83±3.41 days in the control group and 3.52±3.13 days in the CRP group. There was no difference between the groups in terms of antibiotic usage (p=0.34) and re-exacerbation, re-admission to the hospital, re-hospitalization and hospitalization/ICU stay at the 2nd week and 3rd month.

DOI: 10.17954/amj.2021.2637

**Conclusion:** Antibiotic use was not decreased with CRP guidance. The results of CRP-guided antibiotic therapy, were not worse than the standard approach. To evaluate whether using different values of CRP could be better than the standard approach, new randomized and controlled studies with larger patient populations are required.

**Keywords:** COPD, CRP, Antibiotic

## GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA); genellikle tehlikeli partikül ve gazlara maruz kalmanın neden olduğu, persistan solunumsal semptomlar, hava akımı sınırlaması ve solunum yolu ve/veya alveoler anormallikleri ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). KOAHA alevlenmesi ise “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (2).

KOAHA alevlenmelerinin %50-70’inden trakeobronşiyal enfeksiyonlar, bunların da %40-50’sinden bakteriler sorumludur (3). Alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında KOAHA alevlenmesine neden olabilecek enfeksiyon dışı nedenler (pulmoner tromboemboli, sedatif ilaçlar, narkotikler, kalp yetmezliği, aritmiler) kolaylıkla gözden kaçabilmektedir (4).

KOAHA alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı alevlenmelerin %20-35’inin enfeksiyon dışı etkenlerle olması nedeniyle tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık kullanılan Antonisen kriterleridir (5). Ancak Antonisen kılavuzluğunda verilen KOAHA alevlenme tedavilerinde, antibiyotik kullanımının çok küçük bir faydası olduğu, Antonisen kriterlerinin antibiyotik tedavisinden fayda görecektir hastalar ile fayda görmeyecek hastaları ayırt etmekte yeterince duyarlı olmadığı pek çok meta analizde bildirilmiştir.

C-reactive protein (CRP), klasik bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar süreçlerde genellikle dramatik olarak yükselir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir. Daha önce KOAHA akut atağı doğrulamadaki en selektif biyobelirtecin CRP olduğu bildirilmiştir (6). Bir başka çalışmada, balgam pürülansı artan hastalarda CRP’nin de belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (7). Bu, antibiyotik tedavisine başlamaya karar vermede CRP’nin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Burada, KOAHA alevlenmesinde CRP rehberliğinde yapılan antibiyoterapi ile Antonisen kriterlerine göre yapılan alevlenme tedavisi karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

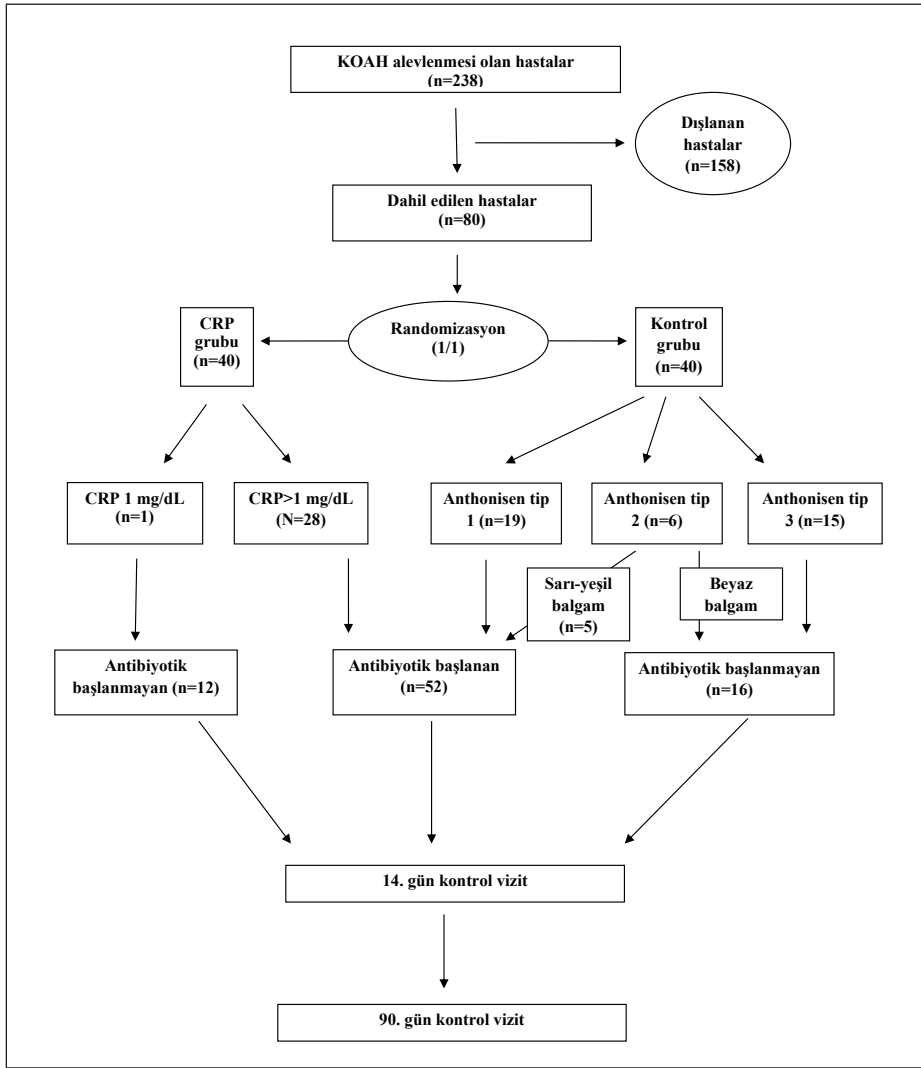
Araştırma, Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine KOAHA alevlenme nedeniyle başvuran 40 yaş

üstü hastalarda yapıldı. İmmünsuprese olan, bronşektazi, pnömoni, son 30 gün içinde antibiyotik kullanma öyküsü, bilinen bağ doku hastalığı, astım, psikiyatrik hastalık, pulmoner tromboemboli, tüberküloz, ağır diğer organ disfonksiyonu olan ve yoğun bakım yatışı gereken hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya, KOAHA alevlenmesi tespit edilen 238 hastadan dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri göz önünde bulundurularak toplam 80 hasta alındı. Hastalar, önceden hazırlanan 1:1 randomizasyon şemasına göre kontrol ve CRP grubu (CRP-rehberliğinde antibiyotik önerilen hastalar) olarak randomize edildi (Şekil 1). Başvuru anında bakılan serum CRP düzeyi normal sınırlarda ( $\leq 1$  mg/dl) olan hastalara antibiyotik verilmedi. Kontrol grubuna Antonisen kriterlerine göre antibiyoterapi verildi. Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış şikayetlerinden tümüne sahip olan hastalara antibiyotik tedavisi önerildi. İki semptomu olanlarda, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik tedavisi verildi. Tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalara antibiyotik tedavisi başlanmadı. Antibiyotik dışı, KOAHA alevlenme tedavisi için her iki grupta da GOLD rehberliğinde standart yaklaşım kullanıldı.

KOAHA alevlenme tedavisi tamamlandıktan sonra hastalar 2 haftada ve 3. ayda tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirme çalışma grubu içinde olan, fakat hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir hekim tarafından yapıldı. Hastalar tekrar alevlenme, alevlenme nedeni hastaneye başvuru, alevlenme nedeni hastane yatışı ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gereksinimi açısından sorgulandı.

Tüm istatistiksel analizlerde Windows için SPSS 15.0 versiyonu kullanıldı. Ortalama, ortanca, standart sapma ve frekans değerleri hesaplandı. Korelasyon analizlerinde nonparametrik test için Spearman, parametrik test için Pearson korelasyonu kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (22.10.2008 tarih ve 589-595 sayılı karar) ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi



Şekil 1: Çalışma akış şeması.

(proje no:2009.04.0103.002). Çalışmaya katılan hastalara açıklama yapılarak yazılı onayları alındı.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması  $59,5 \pm 9,5$ , kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise  $60 \pm 12$  idi. Gruplar, cinsiyet, sigara kullanım özellikleri, semptomlar, komorbiditeler, KOAH için kullandıkları ilaçlar ve GOLD evreleri bakımından da benzerdi (Tablo I). Her iki grupta da en sık görülen KOAH alevlenme semptomu, nefes darlığında artış, en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon idi. Kontrol grubunda ortalama FEV1  $\%62,07 \pm 20,57$  iken CRP grubunda  $\%65,17 \pm 21,37$  olarak saptandı. Her iki grupta da hastaların çoğu GOLD'a göre evre 3 KOAH hastası idi.

CRP grubundaki hastaların  $\%30$  (12/40)'unun, başvuru anında CRP değeri  $\leq 1$  mg/dl idi ve antibiyotik başlanmadı. Kontrol grubundaki hastaların  $\%47,5$  (19/40) Anthonisen tip 1 olduğu için,  $\%12,5$  (5/40) Anthonisen tip 2 ancak balgam pürülansı olduğu için, toplamda  $\%60$  (24/40)'ı antibiyotik kullandı. Kontrol grubundaki hastaların, Anto-

nisen tip 3 olduğu için  $\%37,5$  (15/40)'ine ve Anthonisen tip 2 olup balgam pürülansı olmadığı için 1 hastaya, toplamda 16 hastaya antibiyotik verilmedi. Kontrol grubu ve CRP grubu arasında antibiyotik kullanımı açısından fark bulunmadı ( $p=0,34$ ).

Her iki grupta da en fazla kullanılan antibiyotik amoksisilin-klavulanat idi. İkinci sırada levofloksasin vardı. Kontrol grubunda ortalama antibiyotik kullanım süresi  $3,83 \pm 3,41$  gün olarak saptandı. CRP grubunda ise ortalama antibiyotik kullanım süresi  $3,52 \pm 3,13$  gün idi. Her iki grup arasında ortalama antibiyotik kullanım süreleri açısından farklılık saptanmadı. Kontrol ve CRP gruplarındaki hastaların, 2. haftada ve 3. ayda yaptığımız değerlendirmesinde; gruplar arasında tekrar alevlenme, hastaneye başvuru, YBÜ'ne yatış gereksinimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi 'hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide

**Tablo I:** Kontrol (Antonisen kriterlerine göre yönetilen) ve çalışma (CRP rehberliğinde yönetilen) grubunun özellikleri.

Özellikler	Kontrol Grubu	CRP Grubu	p
Cinsiyet			
Erkek n(%)	31 (77,5)	31 (77,5)	0,99
Kadın n(%)	9 (22,5)	9 (22,5)	
Yaş (ort±STD)	60±12	59.5±9.5	0,91
Sigara kullanım süresi (ort±STD)	45,3±27,1	43,3±25,1	0,96
Semptomlar n(%)			
Öksürük	35 (87,5)	30 (75)	0,15
Balgam miktarında artış	25 (62,5)	20 (50)	0,26
Balgam renginde koyulaşma	20 (50)	18 (45)	0,65
Nefes darlığında artış	38 (95)	40 (100)	0,49
Ateş	8 (20)	13 (32,5)	0,20
Komorbiditeler n(%)			
Hipertansiyon	8 (20)	11 (27,5)	0,43
Diyabetes Mellitus	5 (12,5)	2 (5)	0,43
Koroner Arter Hastalığı	2 (5)	3 (7,5)	0,99
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	1 (2,5)	2 (5)	0,99
İlaçlar n(%)			
β <sub>2</sub> agonist	33 (82,5)	31 (77,5)	0,57
Antikolinergik	32 (80)	31 (77,5)	0,78
İnhale Kortikosteroid	26 (65)	31 (77,5)	0,21
Teofilin	15 (37,5)	21 (52,5)	0,36
Uzun süreli oksijen tedavisi	5 (12,5)	5 (12,5)	0,99
GOLD Evre n(%)			
Evre I	2 (5)	4 (10)	0,67
Evre II	10 (25)	8 (20)	0,79
Evre III	23 (57,5)	25 (62,5)	0,64
Evre IV	5 (12,5)	3 (7,5)	0,71

değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar' olarak tanımlanmaktadır (8). KOAH alevlenmesinde antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık kullanılan Antonisen kriterleridir (5). Ancak pek çok metaanalizde, Antonisen kılavuzluğunda verilen KOAH alevlenme tedavilerinde, antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan grupların klinik başarıları benzer bulunmuştur. Antonisen kriterlerine göre antibiyotik kullanımının çok küçük bir faydası olduğu, Antonisen kriterlerinin antibiyotik tedavisinden fayda görecektir hastalar ile fayda görmeyecek hastaları ayırt etmekte yeterince duyarlı olmadığı bildirilmiştir. Antonisen kriterleri hakkında en tartışmalı konulardan biri de, Antonisen kriterlerinin, alevlenme semptomları hakkında hastanın subjektif beyanına dayalı olmasıdır. Bu ve benzeri nedenlerle, KOAH alevlenmesinde antibiyoterapi gerekliliğini saptamak için daha objektif kriterlere ihtiyaç vardır.

CRP, inflamasyonu gösteren bir biyobelirteçtir. Daha önce solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılmış pek çok çalışmada antibiyotik tedavisine başlayıp başlamama konusunda CRP'den faydalanılmıştır (9). Viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP'nin her zaman 8 mg/L'yi geçmediği, pik değerlerinin sıklıkla 10-50

mg/L olduğu, yüksek CRP değerlerinin (>100 mg/L) ciddi bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği bildirilmiştir (10). Alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP <10 mg/L olduğunda genellikle antibiyotik tedavisinden kaçınılmaktadır. CRP'nin KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinden fayda görecektir hastaları tespit etmekte prokalsitoninden daha değerli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (11). Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması CRP'nin bir diğer avantajıdır. Ancak, KOAH alevlenmelerinde CRP değerlerinin çok farklı düzeylerde olabildiği bilinmektedir. Hatta stabil dönemde de devam etmekte olan düşük düzeydeki inflamasyona bağlı olarak CRP düzeyleri yüksek olabilmektedir. KOAH alevlenmesinde kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların CRP düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12). KOAH alevlenmesi olan 166 hasta ile yapılmış bir çalışmada, artmış balgam pürülansı olan 51 hastanın ortalama CRP değerinin 45 mg/L, eşlik eden infiltrasyonu bulunan 51 hastanın ise ortalama CRP değerinin 97 mg/L olduğu bildirilmiştir (7). Birinci basamakta KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğinde antibiyoterapinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, ortalama CRP değeri 6 mg/L bulunmuş, KOAH alevlenmeleri için CRP eşliğinde antibiyotik reçete edilmesi

hastaların zarar kanıtı olmaksızın daha düşük bir yüzdede antibiyotik kullanımı ile sonuçlanmıştır (13).

Çalışmamızda CRP limit değeri olarak 1 mg/dl kullanılmıştır. Kontrol grubu ve CRP grubu arasında antibiyotik kullanımı açısından fark bulunmamıştır. Kontrol ve CRP gruplarındaki hastaların, 2. haftada ve 3. ayda yapılan değerlendirmesinde; gruplar arasında tekrar alevlenme, hastaneye başvuru, YBÜ'ne yatış gereksinimi bakımından fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Kontrol grubunda da çalışma grubunda gönderilen balgam kültürlerinden sadece birkaçında üreme olmuştur. KOAH alevlenme tedavisinde antibiyoterapinin yeri ve etkinliği bakımından kültür sonuçları büyük önem taşımaya karşın üreme sonuçlarımız oldukça yetersizdir. Bunun sebebi hastalardan erken balgam örneği alınamaması, zamanında ve uygun saklama koşullarında transfer edilememesi olabilir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı KOAH alevlenme nedenlerinin mevsimlere bağlı olarak değişkenlik gösterebiliyor olmasıdır. Çalışmamız, infeksiyöz kaynaklı KOAH alevlenmelerin daha yaygın görüldüğü sonbahar ve kış aylarında yapılmıştır. Mevsimsel değişkenler çalışma sonuçları üzerinde etkili olmuş olabilir.

## SONUÇ

KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğinde antibiyoterapi ile antibiyotik kullanımının azalmadığını ancak CRP rehberliğinde verdiğimiz antibiyotik tedavisinin sonuçlarının standart yaklaşım kadar iyi olduğunu gördük. Bu durum bakteriyel viral ayrımını yapmak için düşük bir CRP kesme değeri kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. CRP'nin farklı kesme değerlerinin standart yaklaşımdan daha iyi olup olmadığını değerlendirmek için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak, randomize, kontrollü yeni çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (22.10.2008 tarih ve 589-595 sayılı karar) ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

**Finansal Destek:** Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (proje no:2009.04.0103.002).

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılan hastalara açıklama yapılarak yazılı onayları alındı.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD science committee report 2019.
2. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30:1610-5.
3. Sapely E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61:250-8.
4. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:252-6.
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
6. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):867-74.
7. Weis N, Almdal T. C-reactive protein: Can it be used as a marker of infection in patient with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Int Med* 2006; 17(2):88-91.
8. Celli BR, Mac Nee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
9. Tonkin-Crine SK, Tan PS, vanHecke O, Wang K, Roberts NW, McCullough A, Hansen MP, Butler CC, Del Mar CB. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9):CD012252.
10. Melbye H. Community pneumonia: More help is needed to diagnose and assess severity. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 886-8.
11. Johannes MAD, Marianne S, Dominic S, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, Boersma WG. Procalcitonin vs C-Reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138(5):1108-15.
12. Dev D, Wallace E, Sankaran R. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92(4):664-7.
13. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, Wootton M, Hood K, Phillips R, Melbye H, Llor C, Cals JWL, Naik G, Kirby N, Gal M, Riga E, Francis NA. C-Reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381(2):111-20.