



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Diagnosis dan Tatalaksana *Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)*

**Agung Prasetyo,<sup>1</sup> Handriyani<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kota Pontianak<sup>2</sup>SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUD Ade M Djoen, Kabupaten Sintang, Indonesia

## ABSTRAK

*Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)* adalah penyakit yang ditandai dengan hambatan aliran udara persisten dengan beberapa manifestasi klinis yang biasanya berhubungan dengan asma dan penyakit paru obstruksi kronis (PPOK). ACOS diidentifikasi secara klinis bila memiliki manifestasi asma dan PPOK. Pemeriksaan spirometri menunjukkan hambatan aliran udara ekspirasi yang tidak sepenuhnya reversibel. Pengobatan ACOS adalah dengan kortikosteroid inhalasi dosis kecil atau sedang dan terapi tambahan dengan bronkodilator kerja panjang.

**Kata kunci:** *Asthma-COPD overlap syndrome*, bronkodilator kerja panjang, kortikosteroid inhalasi, spirometri

## ABSTRACT

*Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)* is characterized by persistent airflow limitation with several features usually associated with asthma and with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ACOS is identified by the shared features of both asthma and COPD. Spirometry demonstrates expiratory airflow limitation that is not completely reversible. Treatment is with low or moderate dose inhaled corticosteroid and add-on long-acting bronchodilators. **Agung Prasetyo, Handriyani. Diagnosis and Management of Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)**

**Keywords:** *Asthma-COPD overlap syndrome*, inhaled corticosteroid, long-acting bronchodilator, spirometry

## PENDAHULUAN

Asma dan penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) adalah penyakit saluran napas kronis yang paling sering terjadi.<sup>1</sup> Asma adalah penyakit inflamasi yang memengaruhi saluran udara besar dan kecil ditandai dengan obstruksi reversibel saluran napas. Biasanya muncul pada masa kanak-kanak dan sering disertai alergi.<sup>2</sup> PPOK juga merupakan penyakit radang saluran napas yang memengaruhi terutama saluran napas kecil dan parenkim. PPOK biasanya disebabkan oleh rokok, timbul setelah usia 40 tahun berupa penurunan fungsi paru yang progresif.<sup>3</sup>

Asma diperkirakan diderita oleh sekitar 300 juta orang dengan 346.000 kematian setiap tahun.<sup>2</sup> Di Indonesia, prevalensi asma berdasarkan Riskesdas 2018 sebesar 4,5% dengan proporsi kekambuhan dalam 12 bulan terakhir sebesar 57,5%.<sup>4</sup> Sedangkan PPOK

diperkirakan diderita 384 juta orang di dunia pada tahun 2010 dengan prevalensi global 11,7% dan 3 juta kematian setiap tahun.<sup>5</sup>

Membedakan antara asma tipikal (misalnya asma *onset* kanak-kanak) dan PPOK tipikal (misalnya emfisema pada perokok berat) sangat mudah. Namun, PPOK dan asma sulit dibedakan pada orang dewasa yang memiliki manifestasi kedua kondisi tersebut; kondisi ini dinamakan *asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)*.<sup>6</sup> ACOS saat ini merupakan masalah klinis penting karena sering eksaserbasi, kualitas hidup buruk, penurunan fungsi paru lebih cepat, dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien asma atau PPOK saja.<sup>7</sup>

## DEFINISI

Asma adalah penyakit heterogen, biasanya ditandai dengan inflamasi kronik saluran napas.<sup>2</sup> Pasien dengan asma memiliki riwayat

gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, dada rasa tertekan dan batuk, intensitasnya bervariasi, disertai hambatan aliran udara ekspirasi.<sup>2</sup> Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah penyakit umum, dapat dicegah, memiliki karakteristik gejala pernapasan yang menetap karena abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli yang biasanya disebabkan oleh pajanan gas atau partikel berbahaya.<sup>3</sup>

Berdasarkan konsensus *Global Initiative for Asthma (GINA)* atau *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*, *Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)* adalah penyakit yang ditandai dengan hambatan aliran udara persisten dengan beberapa manifestasi klinis yang biasanya berhubungan dengan asma dan PPOK. ACOS diidentifikasi secara klinis bila memiliki manifestasi asma dan PPOK.<sup>6</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [agungprasyo@gmail.com](mailto:agungprasyo@gmail.com)



**PATOFISIOLOGI**

Terdapat dua mekanisme yang mungkin terjadi pada ACOS. Menurut *the Dutch hypothesis*, asma dan PPOK adalah penyakit tunggal atau penyakit non-spesifik kronik akibat faktor genetik yang sama (status atopik, hipereaktivitas jalan napas), yang menyajikan fenotipe klinis berbeda karena faktor lingkungan yang berbeda (alergen, merokok, dan infeksi).<sup>8</sup> Karakteristik PPOK dan asma merupakan akibat terpapar faktor lingkungan, misalnya pasien asma terkena zat inhalasi seperti asap rokok atau polusi udara. Pada penderita asma dan tikus model asma, paparan ini menyebabkan peradangan neutrofilik, pelepasan sitokin, stres oksidatif, perubahan metilasi DNA, dan matriks metalloproteinase yang dimediasi proteolisis.<sup>9</sup> Perubahan tersebut kemudian dapat mengubah karakteristik jalan napas pasien asma menjadi PPOK, termasuk obstruksi saluran napas yang menetap dan emfisema.<sup>8</sup>

Sebaliknya, *the British hypothesis* menganggap asma dan PPOK sebagai penyakit berbeda. ACOS mungkin memiliki patogenesis tersendiri dengan kecenderungan genetik atau kejadian

saat anak usia dini. Sedangkan polimorfisme nukleotida tunggal dalam CSMD1 dan GPR65 lebih signifikan untuk ACOS dibandingkan PPOK saja.<sup>10</sup> Data terbaru menunjukkan bahwa lemahnya perkembangan paru pada usia dini dapat berkontribusi untuk perkembangan penyakit ACOS di masa depan (**Gambar 1**).<sup>8</sup>

**FAKTOR RISIKO**

Faktor-faktor yang cenderung meningkatkan risiko *overlap* asma dan PPOK adalah atopi dan hipereaktivitas jalan napas.<sup>11</sup> Hipereaktivitas jalan napas, yang merupakan ciri patofisiologi asma, merupakan faktor risiko PPOK.<sup>12</sup> Hipoplasia paru, yang sangat dipengaruhi oleh lingkungan intrauterin dan lingkungan eksternal hingga usia 5 tahun, merupakan faktor risiko asma dan PPOK.<sup>13</sup> Dengan adanya faktor-faktor risiko ini, risiko *asthma-COPD overlap syndrome* meningkat.<sup>11</sup>

**MANIFESTASI KLINIS**

Manifestasi klinis ACOS adalah batuk kronik atau berulang, produksi dahak, sesak napas, mengi, dan infeksi saluran pernapasan bawah akut berulang. Riwayat paparan asap tembakau atau polutan udara lainnya,

diagnosis asma atau PPOK sebelumnya, dan penggunaan obat-obatan pernapasan yang dihirup sebelumnya meningkatkan kemungkinan diagnosis ACOS. Auskultasi paru bisa normal atau terdapat *wheezing*.<sup>6</sup>

**DIAGNOSIS**

Sin, *et al*, mengajukan tiga kriteria mayor dan tiga kriteria minor untuk mendefinisikan ACOS secara lebih presisi (**Tabel 1**). Diagnosis ACOS ditegakkan bila memenuhi tiga kriteria mayor dan paling sedikit satu kriteria minor.<sup>14</sup>

**Langkah 1. Apakah pasien memiliki riwayat penyakit saluran napas kronik**

Langkah pertama diagnosis adalah mengidentifikasi penyakit saluran napas kronik dan mengeksklusi etiologi lain berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.<sup>6</sup>

**1. Anamnesis**

- Riwayat batuk kronik atau berulang, produksi dahak, sesak, *wheezing*, atau infeksi saluran napas bawah berulang
- Riwayat diagnosis asma atau PPOK
- Riwayat pengobatan dengan obat inhalasi
- Riwayat merokok
- Paparan zat berbahaya

**2. Pemeriksaan fisik**

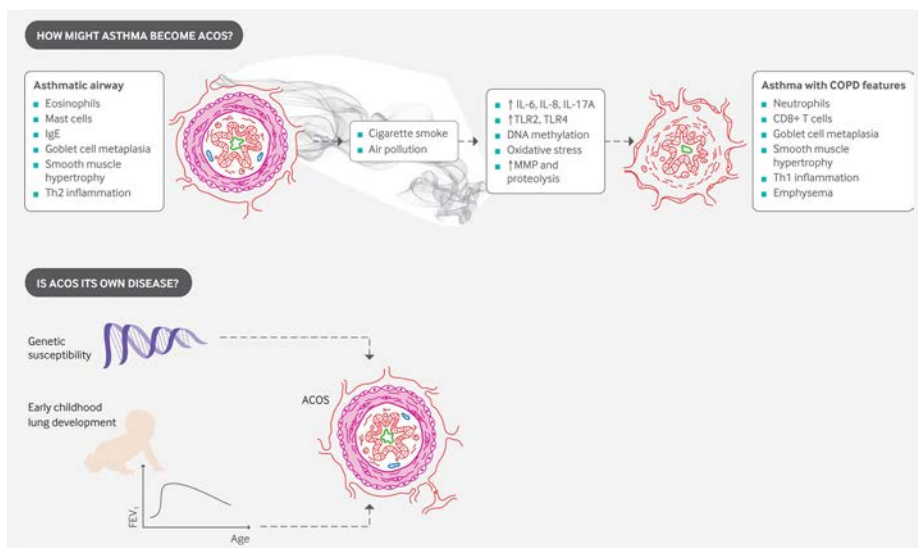
- Dapat normal
- Didapatkan tanda hiperinflasi dan manifestasi lain penyakit saluran napas kronik atau insufisiensi respirasi
- Auskultasi abnormal (*wheezing* dan/atau *crackles*)

**3. Radiologi**

- Dapat normal, khususnya pada stadium awal
- Abnormalitas pada rontgen toraks atau *CT scan*, yaitu hiperinflasi, penebalan dinding jalan napas, *air trapping*, hiperlusensi, *bullae*, atau gambaran lain emfisema
- Dapat teridentifikasi diagnosis lain yaitu bronkiektasis, infeksi paru seperti tuberkulosis, penyakit paru interstitial atau gagal jantung.<sup>6</sup>

**Langkah 2. Diagnosis berdasarkan manifestasi asma, PPOK, dan ACOS**

Terdapat dua *checklist* berisi manifestasi khas asma dan PPOK. Adanya tiga atau lebih



Gambar 1. Patogenesis *asthma-COPD overlap syndrome*<sup>8</sup>

Tabel 1. Kriteria diagnosis *asthma-COPD overlap syndrome* (ACOS)<sup>14</sup>

Mayor	Minor
1. Hambatan aliran udara persisten (post-bronkodilator FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 atau batas normal bawah) pada individu > 40 tahun 2. Merokok paling sedikit 10 pack per tahun, atau paparan polusi udara <i>indoor</i> atau <i>outdoor</i> yang ekuivalen 3. Riwayat asma pada usia kurang dari 40 tahun atau respons bronkodilator > 400 mL dari FEV <sub>1</sub>	1. Riwayat atopi atau rinitis alergi 2. Respons bronkodilator FEV <sub>1</sub> ≥ 200 mL dan 12% dari batas bawah pada 2 atau lebih pemeriksaan 3. Hitung jenis eosinofil darah tepi ≥ 300 sel/μL

Guideline terbaru yang disusun bersama dalam GINA dan GOLD meliputi 5 langkah diagnosis ACOS.<sup>6</sup>



manifestasi khas baik itu asma maupun PPOK serta tidak adanya manifestasi klinis diagnosis lain, memberikan kecenderungan kuat diagnosis asma atau PPOK. Tapi jika pasien memiliki jumlah manifestasi klinis yang sama antara asma dan PPOK, diagnosis ACOS dapat dipertimbangkan.<sup>6</sup>

**Langkah 3. Spirometri**

Spirometri dilakukan untuk konfirmasi adanya hambatan aliran udara dan menilai reversibilitas bronkodilator. Pemeriksaan dilakukan sebelum dan sesudah penggunaan bronkodilator. Jika spirometri menunjukkan adanya hambatan aliran udara ekspirasi yang tidak sepenuhnya reversibel, pertimbangkan kemungkinan PPOK (jika ada faktor risiko seperti merokok), atau ACOS (dengan atau tanpa riwayat merokok, jika ada manifestasi klinis asma).<sup>6</sup>

**TATALAKSANA<sup>6</sup>**

**Langkah 4. Memulai pengobatan sesuai dengan kecenderungan diagnosis**

Jika mengarah ke asma sebagai diagnosis tunggal, terapi berdasarkan pedoman GINA. Terapi farmakologi dengan kortikosteroid

inhalasi (ICS) dengan terapi tambahan bila perlu seperti agonis beta-<sub>2</sub> kerja panjang (LABA) dan/atau antagonis muskarinik kerja panjang (LAMA). Jika mengarah ke PPOK sebagai diagnosis tunggal, mulai terapi berdasarkan pedoman GOLD. Mulai terapi simptomatik dengan bronkodilator (LABA dan/atau LAMA) atau terapi kombinasi, tetapi tidak dengan ICS monoterapi.<sup>6</sup>

Jika diagnosis mengarah ke diagnosis ACOS, direkomendasikan pengobatan dimulai dari terapi asma hingga investigasi lebih lanjut. Terapi farmakologi ACOS yaitu dengan ICS dosis rendah atau medium, tergantung derajat gejala dan risiko efek samping termasuk pneumonia. Biasanya ditambahkan terapi LABA dan/atau LAMA, atau dilanjutkan bersama ICS jika telah digunakan. Namun, jika terdapat manifestasi asma, jangan diterapi dengan LABA tanpa ICS (monoterapi LABA).<sup>6</sup>

**Anti-IgE**

Pada asma berat dan persisten yang tetap tidak terkontrol meskipun dengan terapi kortikosteroid inhalasi dan kombinasi kortikosteroid/ LABA inhalasi, saat ini

dipertimbangkan terapi anti-IgE, termasuk antibodi monoklonal seperti omalizumab. Pengikatan IgE ke reseptor IgE FcεR1 pada basofil dan sel mast memicu inflamasi eosinofilik yang dimediasi sitokin; inhibisi oleh senyawa seperti omalizumab telah terbukti mengurangi eksaserbasi, perawatan di rumah sakit, kunjungan instalasi gawat darurat, serta penggunaan inhalasi kortikosteroid dan pelega inhalasi pada pasien asma lanjut.<sup>16</sup> Pasien ACOS menunjukkan perbaikan kontrol asma yang signifikan dan kualitas hidup setelah pengobatan dengan omalizumab meskipun tidak ada perbaikan signifikan dalam FEV<sub>1</sub>. Perbaikan klinis ini setara dengan yang diamati pada pasien asma.<sup>17</sup>

**Inhibitor Fosfodiesterase-4**

Roflumilast, penghambat fosfodiesterase-4 oral, telah terbukti memperbaiki fungsi paru dan tingkat eksaserbasi pasien PPOK dengan FEV<sub>1</sub> < 50% prediksi, bronkitis kronik, dan riwayat eksaserbasi berat.<sup>18,19</sup> Roflumilast juga telah diteliti dalam berbagai populasi pasien asma. Analisis sembilan studi terkontrol plasebo, *double-blind*, kelompok paralel fase II atau III (985 situs di semua benua) pada

**Tabel 2.** Diagnosis berdasarkan manifestasi klinis pada pasien dewasa<sup>6</sup>

Manifestasi	Asma	PPOK
Onset	■ Sebelum usia 20 tahun	■ Setelah usia 40 tahun
Pola gejala	■ Bervariasi dalam hitungan menit, jam, atau hari ■ Memberat pada malam atau awal pagi ■ Dipicu aktivitas, emosi, debu, atau alergen	■ Persisten walaupun telah mendapatkan terapi ■ Gejala harian dan sesak saat aktivitas ■ Batuk kronik dan dahak mendahului timbulnya sesak
Fungsi paru	■ Hambatan aliran udara yang bervariasi (spirometri atau <i>peak flow</i> )	■ Hambatan aliran udara persisten (FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 post-bronkodilator)
Fungsi paru antar gejala	■ Normal	■ Abnormal
Riwayat penyakit dahulu/keluarga	■ Pernah didiagnosis asma oleh dokter ■ Riwayat keluarga asma atau kondisi alergi lain	■ Didiagnosis PPOK, bronkitis kronik, atau emfisema oleh dokter ■ Riwayat terpapar partikel berbahaya, rokok, atau bahan bakar biomassa
Perjalanan penyakit	■ Tidak ada perburukan gejala, variasi gejala secara musiman atau dari tahun ke tahun ■ Dapat membaik spontan atau respons segera terhadap bronkodilator atau kortikosteroid inhalasi dalam beberapa minggu	■ Gejala memberat perlahan-lahan ■ Bronkodilator kerja cepat hanya meringankan gejala
Rontgen toraks	■ Normal	■ Hiperinflasi berat

**Tabel 3.** Temuan spirometri pada asma, PPOK, dan ACOS<sup>6</sup>

Variabel Spirometri	Asma	PPOK	ACOS
Pre- atau post-bronkodilator (BD) FEV <sub>1</sub> /FVC normal	Sesuai diagnosis	Tidak sesuai diagnosis	Tidak sesuai kecuali terdapat bukti hambatan aliran udara kronik
Post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7	Mengindikasikan hambatan aliran udara tetapi terjadi perbaikan spontan atau dengan terapi	Dibutuhkan untuk diagnosis	<b>Biasa terjadi pada ACOS</b>
Post-BD FEV <sub>1</sub> ≥ 80% prediksi	Sesuai diagnosis	Sesuai klasifikasi PPOK ringan	Sesuai diagnosis ACOS ringan
Post-BD FEV <sub>1</sub> < 80% prediksi	Sesuai diagnosis, faktor risiko eksaserbasi	Indikator keparahan hambatan aliran udara	Indikator keparahan hambatan aliran udara
Post-BD FEV <sub>1</sub> meningkat ≥ 12% dan 200 mL dari batas bawah	Biasa pada asma, tetapi tidak terjadi jika terkontrol atau sedang memakai <i>controller</i>	Biasa jika FEV <sub>1</sub> rendah	Biasa jika FEV <sub>1</sub> rendah
Post-BD FEV <sub>1</sub> meningkat > 12% dan 400 mL dari batas bawah	Probabilitas tinggi asma	Jarang terjadi pada PPOK, pertimbangkan diagnosis ACOS	<b>Sesuai diagnosis ACOS</b>



pasien dengan riwayat asma menghasilkan, empat studi fase III monoterapi dan dua studi kombinasi fase III (dengan ICS) secara konsisten menunjukkan efek roflumilast meningkatkan signifikan fungsi paru pasien asma.<sup>20</sup>

**Makrolid**

Efek pleiotropik makrolid berfungsi sekaligus sebagai obat antibakteri, imunomodulator, dan anti-inflamasi, menjadikan makrolid dapat digunakan secara luas untuk beberapa gangguan pernapasan neutrofilik seperti fibrosis kistik dan bronkiektasis fibrosis non-kistik. Makrolid menghambat IL-8 dan CXCL1, menyebabkan apoptosis neutrofil dan mengurangi stres oksidatif.<sup>21</sup> Azitromisin telah menjadi pilihan terapi PPOK, penggunaan jangka panjangnya terbukti mengurangi frekuensi eksaserbasi.<sup>22</sup> Sebuah studi yang melibatkan 420 pasien asma tetap simptomatik meskipun telah diterapi dengan ICS/ LABA, dan menunjukkan bahwa azitromisin 500 mg tiga kali seminggu selama 48 minggu mengurangi frekuensi eksaserbasi asma dan meningkatkan kualitas hidup dibandingkan plasebo. Perbaikan ini terlihat pada fenotipe eosinofilik dan fenotipe non-eosinofilik.<sup>23</sup> Oleh karena itu, makrolid dapat dipertimbangkan untuk pasien PPOK dan asma dengan eksaserbasi frekuen yang telah terbukti. Studi selanjutnya dengan populasi pasien ACOS masih diperlukan.<sup>15</sup>

**Terapi Lain**

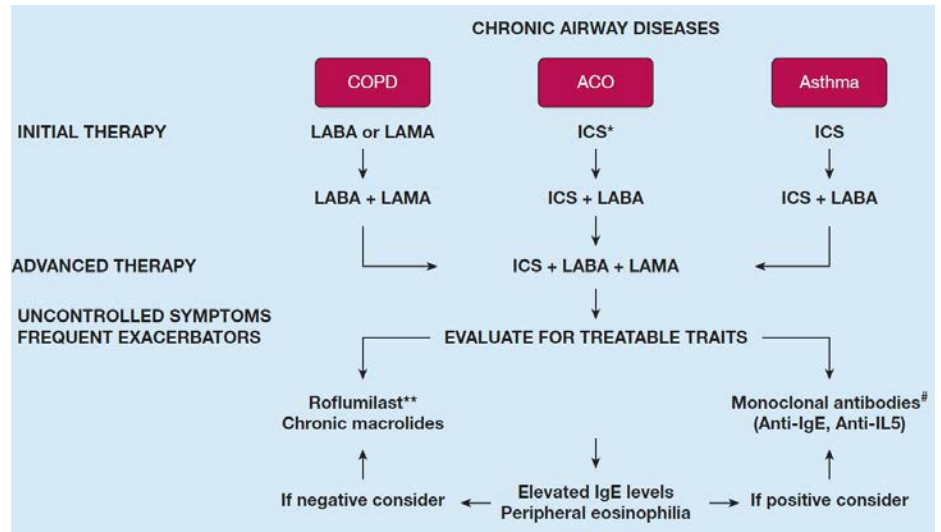
Pasien *asthma-COPD overlap syndrome* direkomendasikan mendapat terapi non-farmakologi sebagai berikut.<sup>6</sup>

- Penanganan faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti berhenti merokok
- Penanganan komorbiditas
- Aktivitas fisik, rehabilitasi paru, dan vaksinasi
- Kontrol ulang (*follow up*) rutin.<sup>6</sup>

**Langkah 5. Dirujuk ke spesialis bila diperlukan**

Rujukan dan evaluasi diagnostik lebih lanjut diperlukan dalam kondisi berikut:

- Pasien dengan gejala dan/ atau eksaserbasi persisten meskipun telah diobati.
- Ketidakpastian diagnostik, terutama jika



Gambar 2. Tatalaksana asma, PPOK, dan *asthma-COPD overlap syndrome* (ACOS)<sup>15</sup>

Tabel 4. Bronkodilator kerja panjang pada *asthma-COPD overlap syndrome*<sup>24</sup>

Kelas	Frekuensi Dosis	Obat
Kombinasi ICS-LABA	Satu kali sehari	Fluticasone furoate + vilanterol
	Dua kali sehari	Budesonide + formoterol
	Dua kali sehari	Fluticasone propionate + formoterol
	Dua kali sehari	Fluticasone propionate + salmeterol
LABA*	Satu kali sehari	Indacaterol
	Dua kali sehari	Formoterol
	Dua kali sehari	Salmeterol
LAMA*	Satu kali sehari	Glycopyrronium
	Satu kali sehari	Tiotropium
	Satu kali sehari	Umeclidinium
	Satu kali sehari	Acclidinium
Kombinasi LABA-LAMA*	Satu kali sehari	Indacaterol + glycopyrronium
	Satu kali sehari	Olodaterol + tiotropium
	Satu kali sehari	Vilanterol + umeclidinium
	Dua kali sehari	Formoterol + acclidinium

\*LABA dan LAMA tidak digunakan pada pasien asma dan *asthma-COPD overlap syndrome*, kecuali digunakan bersama ICS baik secara kombinasi maupun terpisah

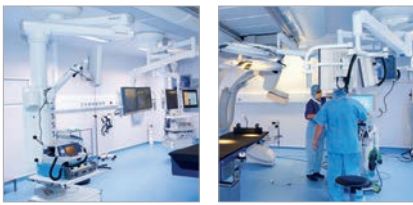
- diagnosis alternatif perlu dieksklusi.
- Pasien diduga asma atau PPOK yang memiliki gejala atau tanda atipikal atau tambahan (misalnya hemoptisis, penurunan berat badan signifikan, keringat malam, demam, tanda-tanda bronkiektasis, atau penyakit paru struktural lainnya) disarankan untuk pemeriksaan lebih lanjut.
- Dicurigai menderita penyakit saluran napas kronis tetapi hanya sedikit gejala asma dan PPOK.
- Pasien dengan komorbiditas yang dapat mengganggu penilaian dan manajemen penyakit saluran napas.<sup>6</sup>

**SIMPULAN**

*Asthma-COPD overlap syndrome* (ACOS) adalah penyakit hambatan aliran udara persisten dengan beberapa manifestasi klinis yang biasanya berhubungan dengan asma dan PPOK. Pemeriksaan spirometri menunjukkan adanya hambatan aliran udara ekspirasi yang tidak sepenuhnya reversibel. Terapi farmakologi ACOS, yaitu dengan ICS dosis rendah atau medium, tergantung derajat gejala dan risiko efek samping. Biasanya ditambahkan terapi LABA dan/atau LAMA kecuali jika terdapat manifestasi asma.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jun 10];15(3). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0509-6>



2. Global Initiative for Asthma. Global strategy of asthma management and prevention. Updated 2018. Vancouver, USA: GINA; 2018.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 Report). Vancouver, USA: GOLD; 2019.
4. Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
5. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Jun 10];5(2). Available from: <http://www.jogh.org/documents/issue201502/jogh-05-020415.pdf>
6. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap (ACO): A joint project of GINA and GOLD. In: Global strategy of asthma management and prevention. Updated 2018. Vancouver, USA: GINA; 2018.
7. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279–85.
8. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: Pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017;358:j3772.
9. Tilp C, Bucher H, Haas H, Duechs MJ, Wex E, Erb KJ. Effects of conventional tobacco smoke and nicotine-free cigarette smoke on airway inflammation, airway remodelling and lung function in a triple allergen model of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(7):957–72.
10. Kottyan LC, Collier AR, Cao KH, Niese KA, Hedgebeth M, Radu CG, et al. Eosinophil viability is increased by acidic pH in a cAMP- and GPR65-dependent manner. *Blood*. 2009;114(13):2774–82.
11. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergol Int*. 2018;67(2):179–86.
12. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze: Results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1820–4.
13. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2015;385(9971):899–909.
14. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664–73.
15. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest*. 2019;155(1):168–77.
16. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;169:57–77.
17. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53(10):1048–50.
18. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9971):857–66.
19. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$  2 -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE 2 SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):559–67.
20. Meltzer EO, Chervinsky P, Busse W, Ohta K, Bardin P, Bredenbröker D, et al. Roflumilast for asthma: Efficacy findings in placebo-controlled studies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:20–7.
21. Čulić O, Eraković V, Čepelak I, Barišić K, Brajša K, Ferencić Ž, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol*. 2002;450(3):277–89.
22. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–98.
23. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659–68.
24. National Asthma Council Australia. Managing asthma-COPD overlap. In: Australian Asthma Handbook. 2.0. Melbourne: National Asthma Council Australia; 2019.