

# Die „Globale Initiative für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen“ (GOLD). Aktualisierung der GOLD-Empfehlungen

Claus Kroegel

*Global Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD).  
Update for the GOLD Recommendations*

Die Globale Initiative für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (GOLD) wurde 1997 ins Leben gerufen. Ziel dieser Initiative war und ist es, ein öffentliches Bewusstsein für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zu schaffen und auf diese Weise dazu beizutragen, der weltweit steigenden Morbidität und Mortalität dieser Krankheit entgegenzuwirken sowie Strategien zur Behandlung und Prävention zu erarbeiten.

Das Ergebnis der Beratungen eines internationalen Expertengremiums wurde im Jahr 2001 erstmals als „GOLD-Workshop Report“ veröffentlicht [1,2], der auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden klinisch-wissenschaftlichen Arbeiten Empfehlungen zu Grundlagen der Pathologie, der Therapie und der Prävention der COPD erarbeitet hatte. Seither sind nun 2 Jahre vergangen, in denen neue Erkenntnisse auf verschiedenen Gebieten hinzukamen und die Anwendung der Empfehlungen in der Praxis überprüft werden konnte [3–6]. Aus diesem Grunde wurde im Juni 2003 auf der Grundlage der bis März 2003 publizierten Literatur eine Aktualisierung der GOLD-Empfehlungen erarbeitet [7]. Die in der überarbeiteten Fassung vorgenommenen Modifikationen sollen zur Orientierung nachfolgend herausgestellt werden.

## Überblick

Von insgesamt 241 bis März 2003 erschienenen themenrelevanten Publikationen wurden 36 Beiträge identifiziert, die entweder (A) bisherige Inhalte des Reports bestätigten oder (B) die bisherigen Inhalte ergänzten bzw. neue Konzepte einführten [7]. Hieraus ergab sich die Notwendigkeit einer Aktualisierung auf folgenden Gebieten:

- der Schweregradeinteilung der COPD
- der Position der lang wirksamen und kurz wirksamen Bronchodilatoren einschließlich des neuen, lang wirksamen Anticholinergikums Tiotropiumbromid
- der Position inhalativer Kortikosteroide sowie der Kombination von lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten/inhalativen Glukokortikosteroiden
- der Länge der pulmonalen Rehabilitationsprogramme und
- der Rolle der Heim- versus Krankenhausbetreuung bei Exazerbationen der COPD.

Der GOLD-Workshop-Report besteht aus 5 Kapiteln (Tab. 1).

## Schweregradeinteilung

Eine erste wesentliche Änderung des aktualisierten GOLD-Workshop-Reports bezieht sich auf die Neufassung der Schweregradeinteilung. Die ursprüngliche, auf 3 Stufen beruhende Klassifikation mit der Unterteilung der 2. Stufe in die Untergruppen IIa und IIb wurde in eine 4-Stufen-Klassifikation umgewandelt (Tab. 2). Hierbei ersetzt nun der Schweregrad II (moderate COPD) die ursprüngliche Stufe IIa und der Schweregrad III (schwere COPD) die ursprüngliche Stufe IIb. Der sich hieraus ergebende „neue“ Schweregrad IV (sehr schwere COPD) entspricht der ursprünglichen Stufe III. Trotz der Umbenennung der Stadien (Stufen) wurden die der Einteilung zugrunde liegenden klinischen und spirometrischen Parameter für jede Stufe unverändert beibehalten.

Die Grundlage für diese modifizierte Stufeneinteilung bilden vor allem die Bestrebungen zur Vereinheitlichung der Klassifikation mit anderen Leitlinien. Zudem fanden sich keine ausreichenden

## Institutsangaben

Pneumologie & Allergologie, Medizinische Klinik I, Jena

## Korrespondenzadresse

Claus Kroegel · Pneumologie & Allergologie · Medizinische Klinik I, Friedrich-Schiller-Universität · Erlanger Allee 101 · 07740 Jena · E-mail: claus.kroegel@med.uni-jena.de

## Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 65–68 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/s-2003-812492

Tab. 1 Gliederung der GOLD-Empfehlungen. Hervorgehoben (\*) sind die im Vergleich zur ursprünglichen Fassung modifizierten Themen. Die Seitenzahlen beziehen sich auf das „Executive Summary“

| Kapitel    | Bezeichnung                           | Modifikation*                           | Seite   |
|------------|---------------------------------------|---|---|
| Einleitung |                                       |   | 1   |
| Kapitel 1  | Definition und Schweregradeinteilung  | Einteilungskriterien der Schweregrade   | 2f  |
| Kapitel 2  | Krankheitslast der COPD               |   | 4   |
| Kapitel 3  | Vier Komponenten des COPD-Managements |   | 6   |
|            | Komponente 1                          | Bewertung und Monitoring der Erkrankung | 6   |
|            | Komponente 2                          | Reduktion der Risikofaktoren            | 9   |
|            | Komponente 3                          | Behandlung der stabilen Erkrankung      | Bronchodilatoren (lang wirksame $\beta_2$ -Mimetika und Anticholinergika) |
|            |                                       |   | Bedeutung von Glukokortikosteroiden                                       |
|            |                                       |   | Rehabilitationsmaßnahmen  |
|            | Komponente 4                          | Behandlung von Exazerbationen           | häusliche Pflege bei Exazerbationen                                       |
|            |                                       |   |   |
| Kapitel 4  | zukünftiger Forschungsbedarf          |   | 22  |

Tab. 2 Einteilung und Kriterien der Schweregrade der COPD nach der aktualisierten Fassung des GOLD-Reports (3). FEV<sub>1</sub>, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FVC, forcierte Vitalkapazität; \* Parameter, ermittelt nach Bronchodilatorgabe

| Schweregrad (Stufe) | Schweregrad (Bezeichnung)          | klinische Parameter                            | Lungenfunktion*   |
|---------------------|------------------------------------|--|---|
| 0                   | gefährdete Personen (Risikogruppe) | chronische Symptome (Husten, Auswurf)          | keine Funktionseinschränkung  |
| I                   | milde COPD                         | mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf) | FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %<br>FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % des Sollwertes  |
| II                  | moderate COPD                      | mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf) | FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %<br>FEV <sub>1</sub> 50 – 80 % des Sollwertes   |
| III                 | schwere COPD                       | mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf) | FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %<br>FEV <sub>1</sub> 30 – 50 % des Sollwertes   |
| IV                  | sehr schwere COPD                  |  | FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %<br>FEV <sub>1</sub> ≤ 30 % des Sollwertes<br>oder<br>FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %<br>FEV <sub>1</sub> < 50 % des Sollwertes und chron. respiratorische Insuffizienz <sup>#</sup> |

<sup>#</sup> Respiratorische Insuffizienz ist definiert als eine PaO<sub>2</sub> < 8,0 kPa (60 mm Hg) mit oder ohne PaCO<sub>2</sub> > 6,7 kPa (50 mm Hg) unter Luftatmung (Meeresspiegel)

Gründe dafür, die ursprüngliche Stufe IIb als Untergruppe der Stufe II zu führen [3 – 5, 7].

### Lang wirksame Bronchodilatoren

Eine zweite wesentliche Änderung der Empfehlung bezieht sich auf die Bewertung der lang wirksamen Bronchodilatoren für die Behandlung der COPD. Wurde im ursprünglichen Workshop-Report aus dem Jahre 2001 der Einsatz lang wirksamer Bronchodilatoren allein mit der vereinfachten Behandlungsform, verglichen mit den kurz wirksamen Bronchodilatoren, begründet [1,2], wird in den überarbeiteten Empfehlungen nun die klinische Wirksamkeit dieser Medikamente hervorgehoben. Diese Bewertung erfolgte auf der Grundlage von 5 größeren randomisierten und plazebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit von lang wirksamen Bronchodilatoren bei COPD [8 – 12]. Die korres-

pondierenden, schweregradbezogenen Therapieempfehlungen (Abb. 1) nennen die spezifische Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren bei moderaten bis sehr schweren Erkrankungen. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass trotz der klinischen Überlegenheit lang wirksamer Medikamente die preisgünstigeren kurz wirksamen Bronchodilatoren in bestimmten Situationen vorgezogen werden könnten.

### Lang wirksame $\beta_2$ -Agonisten

Zwei neuere Studien zeigen, dass die Anwendung lang wirksamer  $\beta_2$ -Agonisten, gegenüber kurz wirksamen Bronchodilatoren, bei der Therapie der COPD günstiger ist [9,10]. Dabei wurden sowohl Formoterol als auch Salmeterol mit dem kurz wirksamen Anticholinergikum Ipratropiumbromid verglichen. Beide Studien ergaben an insgesamt 1191 Patienten eine bessere Wirksamkeit zugunsten der lang wirksamen Bronchodilatoren, und zwar unabhängig von der untersuchten Substanz. Die Zuverlässigkeit

| ALT  | 0<br>gefährdet  | I<br>mild   | IIA<br>moderat  |   | IIB | III<br>schwer  |
|--|---|---|---|---|-----|--|
| NEU  | 0<br>gefährdet  | I<br>mild   | II<br>moderat   | III<br>schwer   |     | IV<br>sehr schwer  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>chronische Symptome</li> <li>Exposition gegenüber Risikofaktoren</li> <li>Lungenfunktion normal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>mit oder ohne Symptome</li> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>FEV<sub>1</sub> ≥ 80%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>mit oder ohne Symptome</li> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 50 – 80%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>mit oder ohne Symptome</li> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 30 – 50%</li> </ul> |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 30% <b>oder</b></li> <li>chronisch-respiratorische Insuffizienz <b>oder</b></li> <li>Rechtsherzinsuffizienz</li> </ul> |
| ➤ Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, andere Noxen); ➤ Influenza-Vakzination |   |   |   |   |     |  |
| ➤ zusätzlich kurz wirksame Bronchodilatoren bei Bedarf                           |   |   |   |   |     |  |
|  |   |   | ➤ zusätzlich ein oder mehrere lang wirksame Bronchodilatoren (Formoterol, Salmeterol, Tiotropium) auf regelmäßiger Basis                              |   |     |  |
|  |   |   | ➤ zusätzlich Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen  |   |     |  |
|  |   |   |   | ➤ zusätzlich bei häufigen Exazerbationen inhalative Kortikosteroide auf regelmäßiger Basis  |     |  |
|  |   |   |   | ➤ zusätzlich bei respirat. Insuffizienz: O <sub>2</sub> -Langzeittherapie   |     |  |
|  |   |   |   | ➤ prüfe chirurgische Maßnahmen  |     |  |

Abb. 1 Stufen- bzw. schweregradabhängige Behandlung der COPD nach der aktualisierten Fassung der GOLD-Empfehlungen (3). Unter Symptomen werden in erster Linie „chronischer Husten“ und „Auswurf“ verstanden.

oder Robustheit dieser Ergebnisse wird durch eine weitere plazebokontrollierte Studie gestützt, die Salmeterol mit Fluticason und mit der Kombination beider Substanzen verglich [13].

### Lang wirksame Anticholinergika

In der überarbeiteten Form des Workshopreportes wurde ferner das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid als weitere therapeutische Option neu eingeführt. Beim Tiotropiumbromid handelt es sich um ein in der Zwischenzeit in 30 Ländern zugelassenes Medikament, das zwar grundsätzlich zur Klasse der Anticholinergika gehört. Jedoch bildet es das erste lang wirksame Medikament dieser Klasse. Pharmakokinetisch zeigt es eine Selektivität für den M3- und M1-Rezeptor, wobei der Blockade des Azetylcholins am M3-Rezeptor die pharmakologisch größere Rolle bei der Vermittlung des anticholinergischen Effektes bei der COPD zukommt [14].

Die Entscheidung, Tiotropium in die Empfehlung mit aufzunehmen, stützt sich auf drei neue klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit des Medikamentes. Diese konnten zeigen, dass Tiotropium eine über 24 Stunden anhaltende bronchodilatorische Wirkung vermittelt [15, 16]. Damit ist Tiotropiumbromid der am längsten wirksame, gegenwärtig verfügbare Bronchodilator, der aus diesem Grund nur einer einmal täglichen Verabreichung bedarf. Wie andere Bronchodilatoren verbessert Tiotropiumbromid auch den Gesundheitszustand, das Allgemeinbefinden und damit die Lebensqualität der Patienten. Zudem wurde während der Behandlung im Gegensatz zu den  $\beta_2$ -Mimetika keine Tachyphylaxie gegenüber der Substanz beobachtet [12].

### Inhalative Glukokortikosteroide

In den vergangenen Jahren hat ein zunehmendes Verständnis der einer COPD zugrunde liegenden chronischen Atemwegsentzündung dazu geführt, die Rolle antiinflammatorisch wirkender inhalativer Glukokortikosteroide bei der Behandlung zu definieren. So konnte gezeigt werden, dass inhalative Glukokortikosteroide zwar nicht die Abnahme der Lungenfunktion [17 – 19] über die Zeit beeinflussen, jedoch die Zahl der Exazerbationen vermindern.

Die aktuelle Bewertung der inhalativen Kortikosteroide beruht auf vier randomisierten, plazebokontrollierten Studien. Sie legen nahe, dass vor allem Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> < 50% des Sollwertes, Schweregrade III und IV) und solche mit häufigen Exazerbationen (z. B. drei im vorausgegangenen Jahr) am meisten von einer regelmäßigen Behandlung mit inhalativen Glukokortikosteroiden profitieren [13, 20 – 22].

Darüber hinaus wird in der aktualisierten Fassung des Berichtes darauf hingewiesen, dass für die Patienten dieser Gruppe eine Kombinationstherapie aus inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika einen günstigeren Einfluss hat als die alleinige Gabe der individuellen Komponenten [13, 20, 22]. Dieser Aspekt ist von unmittelbarer klinischer Bedeutung bei der Behandlung dieser Patienten.

### Länge der Rehabilitationsprogramme

Mehrere Studien der vergangenen Jahre zeigen, dass der Erfolg eines Rehabilitationsprogrammes mit der Länge seiner rehabilitativen Maßnahmen zunimmt [23 – 25]. Aus diesem Grunde wurde in die Empfehlungen mit aufgenommen, dass die minimale Dauer von Rehabilitationsmaßnahmen einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten umfassen sollte.

### Heimbetreuung bei Exazerbationen

Ein im ursprünglichen Bericht nicht dargestellter Aspekt betrifft die Behandlung der COPD-Patienten mit Exazerbationen im häuslichen Umfeld. Obwohl es sich hierbei um keinen grundsätzlich neuen Ansatz handelt, hat das Thema in Anbetracht der finanziellen Zwänge wieder an Aktualität gewonnen. Die dem Bericht zugrunde gelegten Studien verdeutlichen, dass eine häusliche Pflege bzw. Behandlung von den Betroffenen einem Krankenhausaufenthalt vorgezogen wird [26 – 28]. Allerdings wurde aufgrund der noch begrenzten Datenlage auf die Zuweisung eines Evidenzgrades verzichtet. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Bereich der häuslichen Therapie von COPD-Patienten in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen wird.

Die Bearbeitung durch das wissenschaftliche Komitee der GOLD-Initiative hat über die oben genannten Bereiche hinaus verschiedene zusätzliche Aspekte identifiziert, die grundsätzlich für eine Behandlung der COPD von Bedeutung sein könnten. Jedoch war zum Zeitpunkt der Erstellung des überarbeiteten GOLD-Reports der wissenschaftliche Rahmen noch nicht ausreichend, um diese in den überarbeiteten Report 2003 aufzunehmen. Hierzu gehören Möglichkeiten der (1) Behandlung von Exazerbationen der COPD mit Antibiotika, (2) „Step-up/Step-down“-Therapie, (3) Behandlung mit „Gehhilfen“ im Rahmen der Rehabilitation und (4) der Anästhesie von Patienten mit schwerem COPD im Falle von chirurgischen Interventionen. Es ist vorgesehen, diese Themen bei zukünftigen Modifikationen der GOLD-Empfehlungen aufzunehmen.

Literatur

<sup>1</sup> Pauwels RA, Buist AS, Ma P et al. GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276

<sup>2</sup> National Heart & Lung Institute, World Health Organization. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. NIH Publication No. 2701A March 2001

<sup>3</sup> Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V et al. SaRA Investigators. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003; 22: 444–449

<sup>4</sup> Kornmann O, Beeh KM, Beier J et al. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Clinical features and distribution of the novel stages of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease. *Respiration* 2003; 70: 67–75

<sup>5</sup> Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 329–332

<sup>6</sup> Iqbal A, Schloss S, George D et al. Worldwide guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnosis and treatment recommendations. *Respirology* 2002; 7: 233–239

<sup>7</sup> National Heart & Lung Institute, World Health Organization. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. Updated 2003. NIH Publication No. 2701A Juli 2003

<sup>8</sup> ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661–1670

<sup>9</sup> Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965

<sup>10</sup> Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778–784

<sup>11</sup> Bellia V, Foresi A, Bianco S et al. BREATH Italian Study Group. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination

in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002; 96: 881–889

<sup>12</sup> Vincken W, Noord JA van, Greefhorst AP et al. Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–216

<sup>13</sup> Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 15 (166): 1084–1091

<sup>14</sup> Kroegel C, Reißig A, Bonnet R et al. Aktuelle Entwicklungen in der Pneumologie – Update Pneumologie 2002 – Teil 1. *Med Klinik* 2003; 98: 30–56

<sup>15</sup> Noord JA van, Bantje TA, Eland ME et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000; 55: 289–294

<sup>16</sup> Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217–224

<sup>17</sup> Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320 (7245): 1297–1303

<sup>18</sup> Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353 (9167): 1819–1823

<sup>19</sup> Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948–1953

<sup>20</sup> Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Trial of inhaled steroids and long-acting  $\beta_2$  agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356): 449–456

<sup>21</sup> Jones PW, Willits LR, Burge PS et al. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68–73

<sup>22</sup> Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81

<sup>23</sup> Behnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 1184–1191

<sup>24</sup> Finnerty JP, Keeping I, Bullough I et al. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705–1710

<sup>25</sup> Green RH, Singh SJ, Williams J et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001 Feb; 56 (2): 143–145

<sup>26</sup> Davies L, Wilkinson M, Bonner S et al. „Hospital at home“ versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321 (7271): 1265–1268

<sup>27</sup> Hernandez C, Casas A, Escarrabill J et al. CHRONIC project. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 58–67

<sup>28</sup> Ojoo JC, Moon T, McGlone S et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57: 167–169