

COPD 2005 – eine Übersicht

COPD 2005 – an Overview

Einführung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist bereits heute eine Volkskrankheit mit weiter steigender Morbidität und Mortalität. Sie wird im Jahre 2020 weltweit die dritthäufigste Todesursache darstellen [1]. In Mitteleuropa beträgt die Prävalenz derzeit ca. 6–7,5% [2]. Der Hauptrisikofaktor in den Industrieländern ist das Rauchen, gefolgt von berufsbedingten inhalativen Noxen.

Der Beitrag diskutiert neue Erkenntnisse aus der Pathophysiologie der Erkrankung sowie aktuelle Entwicklungen in der medikamentösen und multidisziplinären Therapie.

Definition und Diagnose der COPD

Die COPD wird als Lungenerkrankung definiert, die durch eine progrediente, wenig reversible Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Die Ursache dieser, als verhinder- und therapierbar eingeschätzten Erkrankung ist mit einer gestörten Entzündungsreaktion der Lunge assoziiert, welche auch zu systemischen Effekten führt. Die Entzündung wird im Wesentlichen durch Zigarettenrauch aber auch durch die Exposition mit toxischen Partikeln oder Gasen hervorgerufen. Die Symptome sind Luftnot, Husten sowie vermehrte Sputumproduktion verbunden mit einer Raucheranamnese [3].

Die Sicherung der Diagnose erfolgt spirometrisch mit dem Nachweis einer Atemwegsobstruktion ($FEV_1/FVC < 70\%$), die nach Gabe eines kurzwirksamen Bronchodilatators wenig reversibel

ist. Die Schweregradeinteilung orientiert sich am FEV_1 -Wert (Tab. 1). Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der DGP geht von einer Reversibilität von $< 15\%$ FEV_1 im Unterschied zum Asthma bronchiale aus und empfiehlt, neben dem FEV_1 Wert die inspiratorisch gemessene Vitalkapazität zur Diagnostik des Schweregrades heranzuziehen [4]. Wegen der erheblichen klinischen Konsequenzen sollte die Diagnose COPD durch wiederholte Spirometrieuntersuchungen bestätigt werden. Die systemischen Effekte der COPD werden durch die Lungenfunktion allein nur ungenügend berücksichtigt, so dass neben der Spirometrie die Bestimmung des Body Mass-Index (BMI) und die Quantifizierung der Luftnot anhand der MRC-Dyspnoea-Scale zum Staging der Erkrankung herangezogen werden sollte. Die Quantifizierung der Atemnot sollte neben der rein qualitativen MRC-Skala entsprechend der deutschen Leitlinie jedoch auch mittels des 6-min-Gehtests oder der Ergometrie erfolgen [3, 4].

Tab. 1 Spirometrische Schweregradeinteilung der COPD (adaptiert an das ATS/ERS-Positionspapier)

COPD-Schweregrad	Postbronchodilatator FEV_1/FVC	$FEV_1\%$ Soll
Risikogruppe*	$> 0,7$	80
leicht	0,7	80
mittel	0,7	50–80
schwer	0,7	30–50
sehr schwer	0,7	< 30

* Patienten mit Raucheranamnese sowie Husten, vermehrt Sputum oder Dyspnoe

Serienherausgeber: C. Witt, U. Costabel

Institutsangaben

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich Pneumologie

Korrespondenzadresse

PD. Dr. med. Matthias John · Charité – Universitätsmedizin Berlin · Arbeitsbereich Pneumologie · Schumannstr. 20/21 · 10098 Berlin · Germany · E-mail: matthias.john@charite.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 890–894 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-919070
ISSN 0934-8387

Die COPD als chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege und des Lungenparenchyms verläuft progredient und ist klinisch durch einen akzelerierten Abfall des FEV₁ charakterisiert. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass die Entzündung vor allem auf die kleinen Atemwege (<2 µm Durchmesser) konzentriert ist. Hogg u. Mitarb. quantifizierten an Lungenresektaten die histologischen Veränderungen der kleinen Atemwege und konnten einen Zusammenhang zwischen der Progression des FEV₁-Abfalls und dem Schweregrad der entzündlichen Obstruktion der kleinen Atemwege demonstrieren [5]. Dieser Atemwegsobstruktion liegen drei wesentliche Pathomechanismen zugrunde. Die im Rahmen der Entzündungsreaktion gesteigerte Sekretion von Proteasen aus Neutrophilen und CD8+-Lymphozyten führt zu einem Abbau von elastischen Fasern mit Emphysembildung. Die dadurch entstandene Instabilität ist verantwortlich für den expiratorischen Bronchiolenkollaps mit dynamischer, also belastungsabhängiger Überblähung. Ein weiterer Mechanismus der Obstruktion ist das Remodelling der kleinen Atemwege. Entzündungszellen wie Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten induzieren in Interaktion mit humoralen Mediatoren wie Zytokinen und Wachstumsfaktoren eine Entzündungsreaktion im Bereich der Bronchialwände mit folgender Fibrosierung und Dickenzunahme. Die luminal Retention von entzündlichem Mucus ist schließlich verantwortlich für die zusätzliche mechanische Obstruktion der kleinen Atemwege [5,6].

Aktuelle Erkenntnisse über die COPD-assoziierte Entzündungsreaktion belegen weiterhin, dass diese nicht nur auf die Lunge begrenzt ist, sondern systemischen Charakter hat. Diese systemische Entzündung, messbar an erhöhten Serumspiegeln von Entzündungsparametern wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-6 (IL-6) sowie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) ist pathogenetisch bedeutsam für die Entstehung der Arteriosklerose als wichtigem Morbiditätsfaktor für KHK, Myokardinfarkt und zerebralen Insult. Eine 2004 publizierte Metaanalyse von insgesamt 14 Studien, die den Zusammenhang von systemischer Entzündung und Lungenfunktion untersuchten, belegt zudem, dass erhöhte Spiegel entzündlicher Serumparameter mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergehen [7].

Der Verlust von Körperzellmasse, d.h. Verlust von metabolisierendem und kontraktilem Gewebe gilt als weitere Systemmanifestation der Erkrankung und ist bei ca. 50% der Patienten mit schwerer und ca. 10–15% der Patienten mit leicht-/mittelgradiger COPD zu beobachten [8].

Dieser Gewichtsverlust führt zu pulmonaler Kachexie mit zunehmender Limitierung der ohnehin schon eingeschränkten pulmonalen Leistungsfähigkeit. Gewichtsverlust wird als Abnahme der Körpermasse um 10% oder > 5% in den letzten 6 Monaten definiert. Als Grenzwert für die Kachexie wird im ATS/ERS-Positionspapier ein Body Mass-Index (BMI) von <21 kg/m² angesehen [3]. Ein niedriger Body Mass-Index (BMI) stellt einen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei COPD-Patienten dar [9].

Die generalisierte Immunaktivierung mit Vermehrung von im Serum zirkulierenden Entzündungsmediatoren führt auch zu ei-

ner Reduktion des Appetits. Gleichzeitig wird der Ruheumsatz erhöht, wodurch eine vorbestehende Gewichtsabnahme weiter verstärkt wird. Die Ursache der pulmonalen Kachexie ist daher multifaktoriell. Die reduzierte Nahrungsaufnahme, bei gleichzeitig erhöhtem Energieverbrauch führt zu metabolischen Veränderungen mit der Entstehung einer katabol-anabolen Dysbalance [10]. Die metabolischen Veränderungen bedingen vor allem einen Verlust der Muskulatur, die Fettmasse ist davon weniger betroffen. Dieses erklärt jenes Phänomen, dass ein Teil der COPD-Patienten zwar übergewichtig ist, dennoch eine pathologische Körperzusammensetzung mit deutlich verminderter Muskelmasse aufweist [8,11].

Die Assoziation von niedrigem BMI und erhöhten TNF- α - und IL-6-Serumspiegeln bei COPD-Patienten belegt den pathophysiologischen Zusammenhang von systemischer Entzündung und Kachexie [12,13].

Die systemische Entzündung bedingt, ähnlich wie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Herzinsuffizienz, bei einem Teil der COPD-Patienten die Ausbildung einer Anämie als weitere Systemmanifestation [14,15]. Die Prävalenz wird in ersten Studien mit ca. 13% angegeben. Bei COPD-Patienten stellt die Anämie einen zusätzlichen Faktor der Leistungslimitierung dar. Diese Leistungseinschränkung wird darüber hinaus durch muskuläre Dysfunktion und osteoskeletale Störungen wie Osteoporose verstärkt [16].

Die systemischen Manifestationen der COPD werden durch die Lungenfunktion nur ungenügend reflektiert. Daher geht die Entwicklung dahin, Parameter zu definieren, die im Rahmen eines COPD-Stagings auch die systemischen Effekte mit abbilden. Einen neuen Ansatz könnte hierbei der kürzlich von Celli u. Mitarb. publizierte BODE-Index bieten [17]. Dieser stellt ein mehrdimensionales Punktesystem dar, in dem der BMI, der FEV₁-Wert, der Grad der Dyspnoe und der 6-min-Gehtest zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von COPD-Patienten erfasst wird. Die einfache Anwendbarkeit könnte den BODE-Index zu einem sinnvollen Instrument zur Schweregradeinteilung der COPD in der klinischen Praxis und zur Beurteilung der Effizienz von Therapiestudien werden lassen.

Therapie der klinisch stabilen COPD

Die zunehmende gesundheitsökonomische Bedeutung der COPD führte zur Erarbeitung von Leitlinien, welche die Notwendigkeit einer umfassenden, interdisziplinären Therapie auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse propagieren [3,18]. Im Sommer 2004 wurde ein gemeinsames Positionspapier der europäischen (ERS) und amerikanischen (ATS) Lungenfachgesellschaften verabschiedet, welche eine an die speziellen Gegebenheiten der europäischen und nordamerikanischen Gesundheitssysteme adaptierten Empfehlung zum COPD-Management enthält [3].

Der ATS/ERS-Therapiestandard ist an die GOLD-Leitlinie angelehnt, geht aber in einigen Punkten über diese hinaus. Bezüglich der COPD-Pharmakotherapie empfiehlt das ATS/ERS-Positionspapier einen Algorithmus zur medikamentösen Behandlung, der die relativ starre Stadien-therapie der GOLD-Leitlinie ablöst und

einem symptomorientierten Therapieansatz Rechnung trägt. Nach gesicherter COPD-Diagnose sollte bei Vorhandensein von Symptomen zunächst eine Bedarfstherapie mit inhalativen kurzwirksamen Bronchodilatoren (β_2 -Agonisten und/oder Anticholinergika) eingeleitet werden (Abb. 1). Bei Persistenz der Symptome sieht sowohl die ATS/ERS-Empfehlung als auch die GOLD-Leitlinie die regelmäßige Gabe eines langwirksamen Bronchodilators (β_2 -Agonisten, Anticholinergika) allein oder in Kombination vor. Die Therapieeskalation erfolgt mit der zusätzlichen Gabe von inhalativen Steroiden, welche für Patienten mit einer COPD im Stadium III ($FEV_1 < 50\%$) und mindestens einer Exazerbation im vergangenen Jahr empfohlen. Klinische Studien belegen, dass Kombinationspräparate aus β_2 -Agonisten und Steroiden wirksamer als die Einzelsubstanzen sind [19–21]. Hinsichtlich der therapeutischen Beeinflussung der belastungsabhängigen dynamischen Überblähung konnte gezeigt werden, dass das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid als auch β_2 -Agonisten (Salmeterol, Salbutamol) diese nachhaltig reduzieren und dadurch zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und Abnahme der Luftnot führen [22–24].

Theophyllin gilt als Reservepräparat nach Ausschöpfung der inhalativen Therapie mit verschiedenen Substanzklassen.

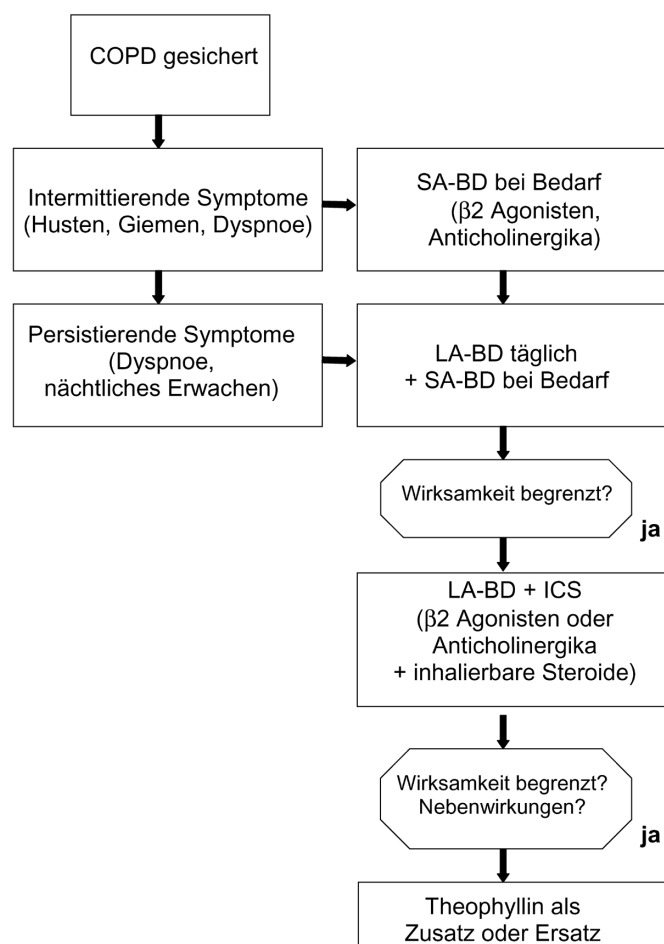


Abb. 1 Algorithmus der pharmakologischen COPD-Therapie. SA-BD: kurzwirksame Bronchodilatoren, LA-BD: langwirksame Bronchodilatoren, ICS: inhalierbare Glukokortikoide, ICS sollten bei Patienten mit einer $FEV_1 < 50\%$ und mindestens einer oral-kortikoidpflichtigen Exazerbation während des letzten Jahres als Dauermedikation verordnet werden. Adaptiert an Celli (3).

Die medikamentöse COPD-Therapie zielt auf die Verbesserung der Lungenfunktion, der klinischen Symptomatik, der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit. Die ATS/ERS-Empfehlung aber auch die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga betonen in diesem Zusammenhang den Stellenwert multidisziplinärer Therapieansätze, die an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden sollen. Die pulmonale Rehabilitation ist hierbei bedeutsam und gilt als multidisziplinäres Betreuungsprogramm für chronisch lungenkranke Patienten mit dem Ziel, die physische Belastbarkeit und die Lebensqualität zu verbessern. Die positiven Effekte von Rehabilitationsmaßnahmen sind hinreichend belegt und zielen vor allem auf behandelbare Systemmanifestationen der COPD wie muskuläre Dysfunktion und Kachexie, die einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Rehabilitationsprogramme sollten individuell dem Patienten angepasst werden und neben körperlichem Training und Ernährungstherapie auch psychosoziale Interventionsmaßnahmen enthalten. Hinsichtlich der Ernährungstherapie sollte zur Verminderung der Atemnot während der Nahrungsaufnahme die Einnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten favorisiert werden. Die Patientenschulung ist eine wichtige Komponente der Therapie aller Schweregrade und verbessert deutlich die Effizienz der Betreuung [4].

Das Positionspapier thematisiert auch den Stellenwert chirurgischer Verfahren im Management der stabilen COPD. In diesem Zusammenhang wird auf die Möglichkeit der Volumenreduktionschirurgie hingewiesen, die jedoch nach den Ergebnissen der NETT-Studie [25] nur in einer Subgruppe von Patienten mit apikalem Emphysem und eingeschränkter Belastbarkeit, die nicht durch Rehabilitationsmaßnahmen zu verbessern ist, positive Effekte zeigt.

Therapie von COPD-Exazerbationen

Eine Exazerbation liegt vor, wenn eine Zunahme der Dyspnoe sowie des Hustens oder der Sputumproduktion abweichend von der normalen Variabilität auftritt. Die Deutsche Atemwegsliga hingegen definiert die Exazerbation als akute Verschlechterung der COPD mit den o.g. Symptomen, welche eine Änderung des Managements notwendig macht. Die Schweregradeinteilung in leicht, mittel und schwer mit der damit verbundenen Therapieeskalation orientiert sich in der deutschen Leitlinie an klinischen Zeichen wie Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie und an der Verschlechterung der Lungenfunktion [4]. Da international bisher kein breiter Konsens über die Schweregradeinteilung besteht, wird in der ATS/ERS-Empfehlung eine Klassifikation in ambulant therapierbare sowie stationär bzw. intensivmedizinisch zu behandelnde Exazerbationen vorgenommen. Andere Definitionen ziehen operationale Kriterien (Notwendigkeit der Gabe von oralen Glukokortikoiden oder Antibiotika) zur Definition einer Exazerbation heran [26].

Dieses zeigt, wie problematisch die Schaffung einer einheitlichen Definition und Schweregradeinteilung ist.

Zur Evaluation einer Exazerbation sollte neben der klinischen Untersuchung auch der Schweregrad der vorbestehenden COPD, Komorbiditäten sowie Anzahl und Schwere vorangegangener

Exazerbationen herangezogen werden. Die Blutgasanalyse ist das wichtigste diagnostische Verfahren und erlaubt eine Einschätzung des Schweregrades sowie der Gefährdung des Patienten [4]. Die Pharmakotherapie erfolgt Stadien spezifisch und basiert auf den gleichen Substanzen, welche auch für die Therapie der stabilen COPD eingesetzt werden. Die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von oralen Glukokortikoiden über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen ist evidenzbasiert und wird für die Therapie aller drei Schweregrade empfohlen. Die Indikation für eine Antibiotikatherapie ist im ATS/ERS-Positionspapier nicht fest umrissen. Wegen der diesbezüglich nicht eindeutigen Datenlage kann eine antibiotische Therapie bei Patienten mit deutlicher Zunahme des Sputumvolumens bei gleichzeitig purulenter Verfärbung in Erwägung gezogen werden. Die Auswahl des Antibiotikums sollte der aktuellen lokalen Resistenzlage angepasst sein. Die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga zieht für die kalkulierte Antibiose in erster Linie Aminopenicilline, Oralcephalosporine oder Makrolide in Betracht bzw. bei fehlendem Ansprechen Fluorchinolone der Gruppe IV oder Ketolide [4]. Andere Publikationen erwägen hingegen eine Antibiotikatherapie nur für ältere Patienten (> 65 Jahre), die unter Zunahme der Dyspnoe, des Sputumvolumens und der -purulenz bei zugrundeliegender COPD-Stadium III (FEV₁ < 50%) leiden [27].

Die Beatmungstherapie (nichtinvasiv oder invasiv) bei schweren Exazerbationen entlastet die Atemhilfsmuskulatur und reduziert damit die Morbidität und Mortalität [4].

Patienten, die eine Exazerbation mit stationärer bzw. intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit erlitten haben, sollten innerhalb von 4 Wochen nach Krankenhausentlassung hinsichtlich einer möglichen Therapieoptimierung re-evaluiert werden.

Die TORCH-Studie

Die überwiegende Mehrheit der bisherigen COPD-Studien fokussierte auf Endpunkte wie Symptomkontrolle, Exazerbationsraten und Lebensqualität. Vor dem Hintergrund steigender COPD-Mortalität rückt diese in den Blickpunkt therapeutischer Bemühungen. Die Rauchentwöhnung und Sauerstofflangzeittherapie sind als Faktoren zur Mortalitätsreduktion gut etabliert [28 – 30].

Bezüglich der medikamentösen Beeinflussung der COPD-Sterblichkeit liegen Daten aus pharmakoepidemiologischen Untersuchungen vor, die einen Benefit von inhalativen Steroiden allein oder in Kombination mit langwirksamen β_2 -Agonisten zeigen konnten [31, 32]. Andere Studien hingegen konnten keinen Benefit von inhalativen Steroiden hinsichtlich der Mortalität feststellen [33], weshalb die Diskussion um deren Einsatz weiterhin kontrovers geführt wird.

Die TORCH (**T**owards a **R**evolution in **C**OPD **H**ealth) Studie stellt die größte bisher durchgeführte COPD-Studie dar [34]. Über einen Zeitraum von 3 Jahren wird bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD der Einfluss von inhalativem Glukokortikoid (Fluticason) und langwirksamen β_2 -Agonist (Salmeterol) allein und in Kombination auf die Mortalität und den Krankheitsverlauf untersucht. Weitere Endpunkte sind die Anzahl von

Exazerbationen und die Lebensqualität. TORCH wurde als multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie angelegt, wobei etwa 6200 Patienten in weltweit über 450 Zentren eingeschlossen wurden. Der erste Patient wurde im Jahre 2000 rekrutiert, der letzte Patient wird Ende 2005 die Studie beenden, wobei erste Resultate 2006 zu erwarten sind. Die Ergebnisse werden Informationen zur pharmakologischen Beeinflussung der Gesamtmortalität und spezifischen COPD-Mortalität liefern. Weiterhin werden neue Erkenntnisse zur derzeit noch kontrovers diskutierten Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden bei stabiler COPD erwartet.

Benefit inhalativer Kortikosteroide?

In einer jüngst von Man und Sin publizierten Übersicht zum Benefit inhalativer Kortikosteroide in der Behandlung der COPD wurden Vor- und Nachteile einer solchen Therapie anhand der aktuellen Datenlage gegeneinander abgewogen [35].

Inhalative Steroide haben keine oder wenig Wirkung auf den pulmonalen Entzündungsprozess, da die an der komplexen Entzündungskaskade beteiligten Proteasen, Zytokine und Entzündungszellen weitgehend steroidresistent sind. Unbestritten sind jedoch die positiven klinischen Effekte von inhalativen Kortikosteroiden auf die Reduktion von Exazerbationen, der Atemwegshyperreagibilität und Rehospitalisierungsrate nach stationär behandelter Exazerbation. Zusätzlich wird die Lebensqualität positiv beeinflusst. Eine Therapie mit inhalativen Steroiden scheint offensichtlich auch in der Lage zu sein, die systemische Entzündung zu vermindern [36]. Kritisch angemerkt sei jedoch, dass inhalative Steroide das Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, nicht reduzieren [37] und eine Dauertherapie die Knochendemineralisation fördern [35]. Der Einsatz inhalativer Glukokortikoide sollte daher entsprechend den nationalen und internationalen Leitlinien erfolgen [4, 18].

Ausblick

Neue therapeutische Optionen bieten selektive Phosphodiesterase-Inhibitoren, die vor allem anti-inflammatorisch wirken und somit in der Lage sind, Exazerbationen zu vermindern und die Lebensqualität zu verbessern [38].

Zukünftige, derzeit für die klinische Praxis noch nicht relevante, Ansatzpunkte stellen die selektive Blockade von Zytokinen (TNF α) oder Transkriptionsfaktoren (NF κ B) dar. Aktuelle Forschungsaktivitäten zielen auf die Hemmung von Faktoren der intrazellulären Signaltransduktion (Kinasen) und die Antagonisierung von Adhäsionsmolekülen (E-Selektin) [39]. Hierzu sind in Zukunft richtungsweisende Ergebnisse zu erwarten.

Weitere Therapieansätze, die dem systemischen Charakter der COPD-Rechnung tragen, bestehen in der Gabe von Appetitstimulanzien bzw. kontrollierter Ernährung in Kombination mit Rehabilitationsverfahren zur Therapie der Kachexie [40].

Zusammenfassung

Die COPD ist eine Volkskrankheit mit steigender Prävalenz und Mortalität.

Die neue ATS/ERS-Empfehlung leistet einen wichtigen Beitrag zur Optimierung des klinischen COPD-Managements. Diese geht teilweise über die GOLD-Leitlinie hinaus und trägt den Besonderheiten der europäischen und nordamerikanischen Gesundheitssysteme Rechnung. Das Dokument ist durch die Internetpräsentation stets aktuell und breit verfügbar (www.ers-net.org). Aktuelle Erkenntnisse über die Pathophysiologie der COPD belegen, dass diese nicht nur auf die Lunge begrenzt ist, sondern auch systemische Effekte hat. Ein Schlüsselmechanismus ist hierbei die generalisierte Entzündungsreaktion mit Konsequenzen für viele Organsysteme.

Das ATS/ERS-Positionspapier und die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen daher multidisziplinäre Therapieansätze, die auch den systemischen COPD-Manifestationen Rechnung tragen.

In diesem Kontext wird künftig die Rolle der inhalativen Steroide, die derzeit noch kontrovers diskutiert wird, neu überdacht werden müssen. Die TORCH-Studie wird dazu neue Daten liefern.

Literatur

- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 11: 1241–1243
- European Respiratory Society. *European Lung White Book*. Lausanne, Switzerland: European Respiratory Society, 2003: 1–182
- ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946
- Worth H. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Pneumologie* 2002; 56: 703–737
- Hogg J, Coxon HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 26: 2645–2653
- Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med* 2004; 26: 2635–2637
- Gan WQ, Man SPF, Senthilselvan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580
- Schols AW, Soeters PJ, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151–1156
- Schols AW, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797
- Debigare R, Marquis K, Coté CH et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83–89
- Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 110–115
- Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414–1418
- Cohen RI, Marzouk K, Berkosko P et al. Body composition and resting energy expenditure in clinically stable, non-weight-losing patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124: 1365–1372
- John M, Hörnig S, Witt C et al. Anemia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2005; 127: 825–829
- John M, Lange A, Hörnig S et al. Prevalence of anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2005; im Druck
- Agusti AGN. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. Doi: 10.1016/j.rmed.2004.11.006
- Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012
- www.goldcopd.com
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J. Combined salmeterol and fluticasone in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840
- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86–94
- Aliverti A, Rodger K, Dellaca RL. The effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax* 2005; 60: 916–924 Epub ahead of print
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomised trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–2073
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41: 46s–53s
- Brunton S, Carmichael BP, Colgan R. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689–696
- Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675–679
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681–686
- Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting. *Intern Med J* 2001; 31: 448–454
- Sin D, Tu J. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580–584
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB. Survival in COPD patients after use of salmeterol and/or fluticasone propionate in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819–825
- Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 49–53
- The TORCH study group. The TORCH survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206–210
- Man SFP, Sin DD. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a clinical benefit? *Drugs* 2005; 65: 579–591
- Sin DD, Lacy P, York E. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760–765
- De Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 692–697
- Soto JF, Hanania NA. Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 129–134
- Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? *Chest* 2003; 124: 1733–1742
- Barnes PJ, Hansel TT. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 985–996