

# **Schweizer Richtlinien zur Diagnose und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (\*)**

**Offizielle Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie**

Russi E.W., Leuenberger Ph., Brändli O., Frey J.G., Grebski E., Gugger M., Paky A., Pons M.,  
Karrer W., Kuhn M., Rochat Th., Schibli R., Solèr M., Wacker J.

(\*) dtsh. Übersetzung: Management of chronic obstructive pulmonary disease. The Swiss Guidelines  
Swiss Medical Weekly 2002; 132: 67-78

Prof. Dr. E.W. Russi  
Abteilung für Pneumologie  
Universitätsspital Zürich  
8091 Zürich

## **Einleitung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) ist eine Erkrankung, die durch eine Behinderung des expiratorischen Atemflusses charakterisiert ist, welche nicht vollständig reversibel ist [1]. Die Behinderung des Atemflusses ist in der Regel langsam progredient. Sie ist mit einer Entzündungsreaktion der Lunge vergesellschaftet, welche als Reaktion auf die Inhalation von toxischen Gasen oder Partikeln entstanden ist. Die Atemwegsobstruktion ist die Folge von strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen der Lunge und verläuft in der Regel langsam progredient. Die COPD gehört bei über 55 Jährigen zu den wichtigsten Ursachen für chronische Morbidität und Mortalität. Der wichtigste bekannte Risikofaktor ist das Rauchen von Zigaretten.

In den vergangenen zehn Jahren wurden diverse nationale und internationale Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der COPD publiziert [2-5]. Bei der Ausarbeitung der aktuellen Empfehlungen wurden neben den 1997 publizierten Richtlinien [6] die aktuelle Literatur und der kürzlich erschienene GOLD-Report (Global initiative on Chronic Obstructive Lung Disease) berücksichtigt. Letzterer ist ein Gemeinschaftsprojekt des amerikanischen National Heart, Lung and Blood Institute und der World Health Organisation. Die abgegebenen Empfehlungen haben wir so weit als möglich entsprechend den Erfordernissen der Evidenz basierten Medizin nach ihrer jeweiligen Wertigkeit (Evidenzkategorie) klassiert (Tabelle 1) [7].

Das Ziel der Richtlinien ist es, Lungenspezialisten und in der Grundversorgung tätige Ärzte in der Früherkennung, Diagnose und Prävention der COPD zu unterstützen. Zudem sollen die Therapieoptionen und die Möglichkeiten zur Verhinderung sowohl von Komplikationen, wie auch des Fortschreitens der COPD dargelegt werden.

## **Definition**

Die Begriffe chronische Bronchitis und Emphysem sind nicht mehr in der Definition der COPD enthalten. Der Begriff chronische Bronchitis ist klinisch definiert (Husten und Auswurf an den meisten Tagen während mindestens dreier Monate an zwei aufeinanderfolgenden Jahren) und beinhaltet nicht den hinsichtlich Morbidität und Mortalität wichtigen Aspekt der Atemwegsobstruktion der COPD. Das Emphysem auf der anderen Seite ist pathologisch-anatomisch definiert (abnorme permanente Erweiterung von distal der Bronchioli terminales gelegenen Atemwegen begleitet von einer Zerstörung der Alveolarsepten ohne begleitende Fibrose). Dieser Begriff wird oft als klinische Diagnose und damit nicht korrekt verwendet,

da er nur einen Teil der im Rahmen der COPD vorkommenden strukturellen Veränderungen bezeichnet. Es ist die individuell variable Mischung von Emphysem und entzündlichen Veränderungen der grossen sowie der kleinen Atemwege, welche die chronische Atemwegsobstruktion, das wichtigste Charakteristikum der COPD verursacht.

### **Pathophysiologie**

Inhalierte toxische Substanzen, insbesondere Zigarettenrauch, stellen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer COPD dar. Die dadurch ausgelöste Entzündungsreaktion führt vor allem dann zu einer Gewebszerstörung, wenn die physiologischen Schutz- und/oder Reparaturmechanismen überfordert oder defekt sind. Die Folgen sind eine Überproduktion von Schleim, eine Obstruktion der Atemwege, eine Zerstörung des Lungenparenchyms und nicht zuletzt vaskuläre Veränderungen. Diese pathologischen Befunde bilden die Ursache der Atemfluss-Obstruktion und anderer mit COPD assoziierter Veränderungen [8-10].

Die COPD ist charakterisiert durch eine persistierende Entzündung der Atemwege und des Lungenparenchyms. Die Intensität und Zellularität der Entzündungsreaktion verändert sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Die von aktivierten Entzündungszellen freigesetzten Produkte wie z.B. Proteinasen und andere toxische Peptide sind in der Lage das Lungengewebe zu zerstören. Die Entzündung bei der COPD unterscheidet sich wesentlich von jener des Asthma bronchiale. Allerdings leiden einige Patienten mit COPD auch an einem Asthma bronchiale. Die Entzündungsreaktion kann dann Charakteristika beider Krankheiten aufweisen.

Da die Entzündung ein wesentliches Merkmal der COPD darstellt, sollten sich entzündungshemmende Therapien günstig auf die Ausprägung der Symptome, die Häufigkeit von Exazerbationen und die Progression der Erkrankung auswirken. Im Gegensatz zum Asthma bronchiale ist das Ansprechen auf Kortikosteroide bei der COPD aber nur ungenügend [11].

Folgende Faktoren bestimmen die funktionellen Auswirkungen und die therapeutischen Perspektiven der COPD [12]:

- entzündliche Verengung und „Remodelling“ von Bronchien und Bronchiolen;
- Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance;
- proteolytische Zerstörung des Bindegewebes mit daraus resultierend verminderter Stabilisierung der Atemwege;
- Rarifizierung des pulmonalen Gefässbetts und der Gasaustauschfläche;

- Überblähung der Lunge durch die Verminderung der elastischen Retraktionskräfte und „Air Trapping“;
- Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes durch Vasokonstriktion und Rarifizierung der Gefässstrombahn.

### **Risikofaktoren**

Das Risiko für die Entwicklung einer COPD wird bestimmt durch die Interaktionen zwischen der Empfindlichkeit eines Individuums und der Exposition gegenüber schädlichen Substanzen [13]. Die meisten Risikofaktoren wurden durch epidemiologische Querschnittstudien identifiziert und beschreiben daher Assoziationen und nicht pathogenetische Zusammenhänge. Der wichtigste bekannte Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen, wenngleich gelegentlich auch Nichtraucher an einer COPD erkranken können. Bis heute stehen keine Methoden zur Verfügung, prospektiv jene Raucher zu identifizieren, welche eine COPD entwickeln werden. Andere bekannte Risikofaktoren sind starke berufliche Staubexposition (z. B. in der Landwirtschaft), „indoor pollution“, niedriger sozioökonomischer Status und der angeborene  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel [14-16]. Letzterer ist für ca. 2% aller Fälle von Lungenemphysem verantwortlich [17,18]. Passivrauchen, respiratorische Infekte und eine bronchiale Hyperreagibilität sind weitere mögliche Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer COPD begünstigen [19].

### **Epidemiologie**

Die COPD ist weltweit eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität [20-22]. Die Erkrankung ist unterdiagnostiziert und die sozialen und ökonomischen Folgen der Krankheit für den einzelnen Patienten und die Gesellschaft werden generell unterschätzt. Zwar variieren Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD zwischen den einzelnen Ländern. Wo immer aber entsprechende Daten vorhanden sind wird offensichtlich, dass diese Krankheit ein gravierendes, beide Geschlechter betreffendes Problem der öffentlichen Gesundheit darstellt. Daten aus den USA dokumentieren eine in den vergangenen 20 Jahren stetig angestiegene Prävalenz der COPD, wobei dieser Anstieg bei Frauen grösser war als bei Männern. In Großbritannien sind 6% der über 45-jährigen Männern und 4 % der über 45-jährigen Frauen von der Krankheit betroffen. In der Schweiz beträgt die Prävalenz für chronischen Husten mit Auswurf 3,1%, wobei Husten oder Auswurf bei bis zu 16,7% der Raucher, 7,5% der Exraucher und 7% der Personen, die nicht geraucht haben beobachtet wird [23]. Der in der Schweiz gegenwärtig hohe Anteil an Rauchern unter Adoleszenten und jungen Erwachsenen ist alar-

mierend und lässt eine weitere Zunahme der COPD mit allen ihren Folgen befürchten [24]. Es wird geschätzt, dass in der Schweiz mindestens 350'000 Menschen an einer COPD leiden. Die COPD Mortalität ist am höchsten in osteuropäischen Ländern, Irland, Schottland und England [25]. In den USA stieg die Mortalität bei Männern zwischen 1979 und 1993 um 17% von 96.3 auf 112.8 pro 100'000. Bei Frauen war im selben Zeitraum ein Anstieg um 126% von 24.5 auf 55.4 pro 100'000 zu verzeichnen [20, 26].

Aufgrund des schleichenden Verlaufes und dem Fehlen von Beschwerden selbst bei schon deutlich erniedrigtem Erstsekundenvolumen wird die Diagnose COPD häufig erst spät gestellt [21]. Das 5 Jahres-Überleben von Patienten mit einer schweren COPD bei einem mittleren FEV1 von 49% des Sollwertes und einem mittleren Alter von 66 Jahren betrug 47%, das 10 Jahres-Überleben trotz Therapie gar nur noch 23% [27]. Während bei Nichtrauchern das Erstsekundenvolumen pro Jahr um rund 20 ml abnimmt, beträgt diese Abnahme bei Rauchern 50 bis 60 ml pro Jahr. Das Einstellen des Rauchens ist bis heute die einzige Massnahme, die erwiesenermassen diesen Verlauf günstig beeinflussen kann [28] (Evidenz A).

## **Diagnostik**

### *Klinische Beurteilung*

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine COPD, muss eine eingehende Anamnese erhoben und eine gründliche klinische Untersuchung durchgeführt werden. Klinisch kann nicht zuverlässig zwischen einer durch COPD bedingten Atemnot und einer Dyspnoe anderer Genese unterschieden werden. Die Atemnot ist häufig von Husten, Auswurf, Giemen und rezidivierenden respiratorischen Infekten begleitet. Bei der klinischen Untersuchung kann man einen pathologischen Auskultationsbefund, ein verändertes Atemmuster (Tachypnoe, verlängertes Expirium), Zeichen der Lungenüberblähung und einen Einsatz der auxiliären Atemmuskulatur feststellen. Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung sind bei leichten bis mittelschweren Formen einer COPD jedoch schlecht [3]. Da die meisten Patienten mit COPD ältere Raucher sind, finden sich oft zusätzliche Krankheiten, wie eine koronare Herzkrankheit, eine peripher arterielle Verschlusskrankheit etc.. Dieser Umstand muss in die diagnostischen und therapeutischen Überlegungen miteinbezogen werden.

### *Lungenfunktion*

Bei Patienten mit Symptomen, die auf eine COPD verdächtig sind oder beim Vorliegen bekannter Risikofaktoren, insbesondere bei Rauchern, sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Die Spirometrie ist der Goldstandard in der Diagnostik und Quantifizierung des Schweregrades einer Atemwegsobstruktion. Mit dieser Untersuchung kann ein ver-

mindertes Erstsekundenvolumen (FEV1) und eine Abnahme des Quotienten zwischen FEV1 und forcierter Vitalkapazität (FVC) dokumentiert werden. Von der Industrie werden kleine, qualitativ gute Spirometer zu vertretbaren Preisen angeboten. Diese Geräte sind handlich, einfach in der Anwendung und können die Messwerte numerisch und grafisch (Fluss-Volumen Kurve) anzeigen, speichern und drucken. Es wird empfohlen, die Indikation für eine Spirometrie vor allem bei über 45jährigen Rauchern grosszügig zu stellen [29]. Diese Untersuchung sollte von allen in der Grundversorgung tätigen Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden können. Wird eine COPD frühzeitig diagnostiziert, kann eine erfolgreiche Raucherentwöhnung das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Bei der COPD besteht eine schlechte Korrelation zwischen dem maximalen expiratorischen Fluss (peak expiratory flow: PEF) und dem FEV1. Deshalb wird davon abgeraten, diese beim Management des Asthmas oft sinnvolle Messung bei Patienten mit einer COPD durchzuführen. Der Schweregrad der COPD wird anhand der Symptomatik, der klinischen Befunde und des Ausmasses der Atemwegsobstruktion ermittelt (Tabelle 2) [1]. Diese Einteilung ist zwar willkürlich, erlaubt aber eine standardisierte Klassifizierung der Krankheit.

Die COPD geht oft einher mit einer Erhöhung der totalen Lungenkapazität und des Residualvolumens, sowie einer Erniedrigung der CO-Diffusionskapazität. Diese Werte korrelieren mit dem Schweregrad des Lungenemphysems.

Eine arterielle Blutgasanalyse sollte bei Patienten mit einem FEV1 unter 50% des Sollwertes oder klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz durchgeführt werden.

#### *Thoraxröntgenbild und Computertomografie*

Im Thoraxröntgenbild (dorsoventral und seitlich) können eine vermehrte Transparenz, eine Gefässrarifizierung und Zeichen der Lungenüberblähung auf ein Emphysem hinweisen. Zum Ausschluss einer Begleiterkrankung sollte anlässlich der Erstbeurteilung eines Patienten mit COPD ein Thoraxröntgenbild angefertigt werden, obwohl die Sensitivität hinsichtlich Lungenemphysem schlecht ist. Die höchste Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik und Dokumentation des Schweregrades des Lungenemphysems weist die Computertomografie mit hochauflösender Schnitttechnik auf. Diese Untersuchung ist allerdings nicht Bestandteil der üblichen COPD Diagnostik. Sie spielt bei schweren Formen der Erkrankung bei der Abklärung hinsichtlich einer allfälligen chirurgischen Lungenvolumenreduktion aber eine wichtige Rolle.

### *Weitere Untersuchungen*

Eine Polyglobulie kann Hinweis auf eine chronische Hypoxämie sein. EKG-Veränderungen sind für ein Cor pulmonale wenig sensitiv, sollten aber, falls vorhanden, Anlass für eine arterielle Blutgasanalyse sein. Der  $\alpha$ -1-Antitrypsin Serumspiegel sollte bei Patienten, bei denen schon im Alter zwischen Vierzig und Fünfzig ein Lungenemphysem diagnostiziert wurde, durchgeführt werden. Zusätzliche Laboruntersuchungen können beim Auftreten von Komplikationen indiziert sein. Standardisierte Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität sind eine validierte Methode um krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltag des Patienten zu quantifizieren und den Krankheitsverlauf zu dokumentieren [30-32]. Der Sechs-Minuten Gehstest wird zur Quantifizierung der Leistungseinschränkung verwendet. Das Ausmass der Atemnot kann mit der Medical Research Council Skala (MRC) beschrieben werden [33,34] (Tabelle 3).

## **Behandlung der COPD**

Die Ziele der Behandlung sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

### **Prävention**

Die Primärprävention umfasst das Erkennen und Vermeiden von Risikofaktoren, welche für eine COPD prädestinieren. Diese Faktoren, wie etwa das Inhalieren von Zigarettenrauch oder von anderen Schadstoffen spielen auch im Rahmen der Sekundärprävention der COPD eine wichtige Rolle. Das Sistieren des Rauchens ist die einzig wirksame Intervention, welche erwiesenermassen die Progredienz der Erkrankung verzögert [35] (Evidenz A). Ein kurzer entsprechender Hinweis durch einen Grundversorger motiviert 7.4 % der Raucher mit dem Rauchen aufzuhören. Dies entspricht einer Zunahme der Abstinenzrate um 2.5% gegenüber einer nicht angesprochenen Kontrollgruppe. Ein drei bis zehn Minuten dauerndes Beratungsgespräch resultiert in einer Abstinenzrate von ungefähr 12%. Mit einer weiteren Steigerung des Zeitaufwandes inklusive dem Einsatz komplexerer Therapien wie verhaltenstherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen wird eine Abstinenzrate von 20-30% erreicht [36] (Evidenz A). In der „Lung Health Study“ konnte mit einer Kombination von ärztlicher Beratung, Nikotinersatz, Gruppen- und Verhaltenstherapie eine Abstinenzrate von 35% nach einem und von 22% nach fünf Jahren erreicht werden [37]. Bupropion und Nikotinersatz-Präparate in verschiedenen galenischen Formen sind wirksam zur Unterstützung der Zigarettenentwöhnung

und bei fehlender Kontraindikation wird der Einsatz mindestens einer dieser Substanzen empfohlen [28, 38-42] (Evidenz A).

Einige durch Umweltfaktoren bedingte Atemwegserkrankungen (z. B. in der Landwirtschaft) können durch Massnahmen am Arbeitsplatz vermieden oder zumindest gebessert werden [16] (Evidenz B).

### **Schulung der Patienten**

Verschiedene Studien belegen die Wirksamkeit einer Patientenschulung zum Erreichen bestimmter Ziele: z. B. bei der Raucherentwöhnung [37] (Evidenz A), dem Verständnis für therapeutische Massnahmen, der Sterbebegleitung [43] (Evidenz B) oder der Behandlung der exazerbierten COPD [44] (Evidenz B).

### **Pharmakologische Behandlung**

Es gibt bis heute kein Medikament, das den progredienten Verlauf der Atemwegsobstruktion bei der COPD zu bremsen vermag (Evidenz A). Zudem verursacht die zu häufige und zu hoch dosierte Verabreichung diverser Medikamente erhebliche unnötige Kosten.

#### *Bronchodilatoren*

Bronchodilatoren spielen in der symptomatischen Therapie der COPD eine zentrale Rolle, sie haben aber auf den Verlauf der Lungenfunktion und entsprechend auf die Prognose der COPD keinen Einfluss (Evidenz B). Sie werden entweder als kontinuierliche Basistherapie oder als Reservemedikamente eingesetzt. In beiden Fällen ist das Ziel eine symptomatische Besserung oder idealerweise eine Verhinderung der Dyspnoe.

Die Bronchodilatoren werden vorzugsweise als Aerosole verabreicht, wobei die Inhalationstechnik eine entscheidende Rolle spielt. Die zur Verfügung stehenden Inhalationssysteme wie Dosieraerosole mit Vorschaltkammer, Pulverinhalatoren oder Vernebler sollten entsprechend den Wünschen und Möglichkeiten des Patienten gewählt werden.

Ob ein Betaadrenergikum, ein Anticholinergikum oder die Kombination beider Medikamente verabreicht wird, hängt vor allem vom individuellen symptomatischen Ansprechen ab. Langwirksame inhalierte Bronchodilatoren eignen sich am besten um eine anhaltende symptomatische Verbesserung zu erreichen. Methylxanthine in retardierter galenischer Form sind wirksam in der Behandlung der COPD, sind nach heutiger Auffassung aufgrund der potentiellen Toxizität aber Medikamente zweiter Wahl. Sie können bei schwerer COPD zusätzlich zur Basistherapie mit inhalierten Betamimetika eingesetzt werden.

Durch eine Kombination verschiedener Substanzen mit unterschiedlichen Wirk- und Toxizitätsprofilen kann eine verbesserte Bronchodilatation mit geringerem Nebenwirkungsrisiko erzielt werden [45, 46].

*Anticholinergika:* Eine Hemmung der parasymphatischen Innervation des Bronchialbaumes bewirkt eine Verminderung des Tonus der glatten Muskulatur und eine Reduktion der Schleimsekretion. Die bronchodilatatorische Wirkung der kurzwirksamen inhalativen Anticholinergika hält bis zu 8 Stunden an [37,47] (Evidenz A). Diese Substanzklasse zeichnet sich aus durch eine weite therapeutische Breite, was einen sicheren Einsatz in unterschiedlichen klinischen Situationen ermöglicht. Die empfohlene Dosierung von Ipratropiumbromid (Atrovent<sup>®</sup>) beträgt bei Verabreichung mittels Dosieraerosol 2-4 Hübe (40-80 µg) 4 mal täglich. Die Dosis kann bei einer schweren Exazerbation bis auf 6-8 Hübe (idealerweise mit Vor-schaltkammer) 3-4 stündlich gesteigert werden (alternativ: Feuchtinhalation mit 0.5 mg (entspricht 40 Tropfen der 0.25% Lösung) 4-8 stündlich [48]). In jüngster Zeit konnten mehrere Studien die Wirksamkeit von Tiotropium (Spiriva<sup>®</sup>) dokumentieren [49, 50]. Dabei handelt es sich um ein langwirksames Anticholinergikum, das nur einmal täglich verabreicht werden muss.

*Beta<sub>2</sub>-Mimetika:* Beta<sub>2</sub>-Mimetika können bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion und bei Patienten mit persistierender Symptomatik trotz ausgebauter topischer Anticholinergikatherapie eingesetzt werden. Aufgrund ihres raschen Wirkungseintrittes sind diese Substanzen (Salbutamol (z.B. Ventolin<sup>®</sup>), Terbutalin (Bricanyl<sup>®</sup>) oder Formoterol (Foradil<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup>)) auch als Reservemedikamente bei Bronchospasmen geeignet. Der therapeutische Effekt der kurzwirksamen Betaagonisten verschwindet nach vier bis sechs Stunden. Bei schweren Exazerbationen kann vorübergehend die Einzeldosis gesteigert oder das Dosisintervall auf drei bis vier Stunden verkürzt werden. Da Betamimetika gegen Bronchospasmen unterschiedlichster Ursache schützen und die dynamische Überblähung während körperlicher Belastung reduzieren können, wird eine Besserung der Dyspnoe auch bei unverändertem FEV1 beobachtet [51].

Langwirksame Betamimetika (Salmeterol (Serevent<sup>®</sup>) und Formoterol (Foradil<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup>)) entfalten Ihre Wirkung während rund 12 Stunden und verlieren ihren Effekt auch bei regelmässigem Gebrauch oder während der Nachtstunden nicht [53,53] (Evidenz B). Die Wirksamkeit von langwirksamen Betamimetika ist bei der COPD noch zuwenig gut studiert um generelle Empfehlungen über ihren Gebrauch abzugeben. Immerhin wurde aber gezeigt, dass die Inhalation von 50 µg Salmeterol zweimal täglich bei COPD Patienten die Atemnot reduzieren und die Lebensqualität erhöhen kann [54]. Formoterol kann auch bei scheinbar irreversibler

Atemwegsobstruktion eine anhaltende funktionelle Besserung bewirken [55] (Evidenz B). Die Korrelation zwischen der Wirkung auf Symptome und Lungenfunktion ist schlecht [56].

Bei der COPD ist die Wirkung von Salmeterol auf die anstrengungsinduzierte Dyspnoe mit jener von Ipratropium vergleichbar und hält bis zu sechs Stunden an [57]. Die Wirkung von Salmeterol auf die Lungenfunktion und die Beschwerden war einer Monotherapie mit Theophyllin überlegen [58, 59]. Die Kombination verschiedener Betamimetika hat keine bessere Wirkung, birgt aber die Gefahr von vermehrten Nebenwirkungen und ist deshalb zu vermeiden. Gewisse Patienten können jedoch von einer Kombination von Salmeterol oder Formoterol mit Ipratropium oder Theophyllin profitieren, ohne dass vermehrte Nebenwirkungen auftreten [58, 60, 61].

*Theophyllin:* Theophyllin ist ein nicht selektiver Phosphodiesterase-Inhibitor. Die Wirkung dieser Substanz ist vielfältig und umfasst neben der Bronchodilatation eine Steigerung der Atemstimulation, eine verbesserte mukoziliäre Clearance, eine bessere Ausdauer der Atemmuskulatur, eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und eine Dilatation der Pulmonalarterien [62].

Theophyllin wird niedrig dosiert ein- bis zweimal täglich in einer Retardformulierung peroral verabreicht. Der Einsatz dieses Medikamentes kann bei Patienten mit ungenügender Bronchodilatation oder nächtlichen Atembeschwerden nützlich sein. Die therapeutische Breite von Theophyllin ist schmal. Aufgrund des individuell unterschiedlichen Metabolismus und verschiedener Arzneimittelinteraktionen besteht eine grosse interindividuelle Streubreite. Dies limitiert den Einsatz dieses Medikamentes. Derzeit werden mehrere klinische Studien mit Cilomilast (Ariflo<sup>®</sup>), einem selektiven Phosphodiesterase-4-Inhibitor durchgeführt. Möglicherweise können mit dieser Substanz sowohl eine Bronchodilatation, wie auch günstige Effekte auf die Entzündungsaktivität und Neuromodulation mit geringem Nebenwirkungspotential erreicht werden [63].

### *Steroide*

Beim Einsatz von Kortikosteroide in der Behandlung der COPD muss zwischen ihrem Stellenwert bei einer akuten Exazerbation und in der stabilen Phase der COPD („steroid trial“) unterschieden werden.

Im Vergleich zum Asthma bronchiale ist die Wirkung der Kortikosteroide auf die entzündlichen Atemwegsveränderungen bei der COPD deutlich geringer. Bei der COPD soll eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden unbedingt vermieden werden. Nicht nur sind von einer solchen Therapie keine positiven Effekte zu erwarten, es sind zudem eine Fülle

von Nebenwirkungen wie z. B. die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen der Steroid-Myopathie gut bekannt [64-68] (Evidenz A).

*Steroid-Trial:* Diverse aktuelle COPD-Richtlinien empfehlen eine kurzdauernde (z.B. zweiwöchige) Therapie mit systemischen Kortikosteroiden (z.B. 0.5 mg Prednison oder Prednisolon pro kg Körpergewicht) um jene Patienten zu identifizieren, welche positiv auf Steroide ansprechen und möglicherweise von einer Langzeittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden profitieren. Allerdings korreliert der Effekt einer kurzdauernden systemischen Steroidtherapie („steroid trial“) nicht zuverlässig mit jenem einer topischen Langzeittherapie mit Kortikosteroiden [69]. Trotzdem ist ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit systemischen Kortikosteroiden bei Patienten mit einer symptomatischen Atemwegsobstruktion indiziert. Das Ansprechen auf die Therapien muss spirometrisch dokumentiert werden. Ein Anstieg des FEV1 um >200ml und >12-15% über den nach Inhalation eines Bronchodilatators gemessenen Ausgangswertes gilt als eindeutiges Ansprechen („Reversibilität“) und wird als asthmatische Komponente interpretiert [70].

Ein solcher Therapie-Versuch ist aber nur aussagekräftig, wenn er während einer stabilen Phase der Erkrankung, mindestens sechs Wochen nach einer Exazerbation durchgeführt wird, und setzt eine wiederholte und reproduzierbare Messung des FEV1 voraus.

*Inhalative Steroide:* Neuere Studien über den Langzeiteffekt von topischen Steroiden konnten trotz Verabreichung relativ hoher Dosen nur geringe Vorteile belegen [71-74]. Die jährliche Abnahme des FEV1 wurde bei leichter COPD nicht beeinflusst (Budesonid (Pulmicort®) 1200 µg/Tag während 6 Monaten, anschliessend 800 µg/Tag während 30 Monaten oder Triamcinolon 1200 µg/Tag während 40 Monaten). Bei mittelschwerer COPD konnten inhalative Steroide das FEV1 während den ersten drei Monaten zwar verbessern, den weiteren Verlauf des FEV1 vermochten sie aber nicht zu beeinflussen (Budesonid 800 µg/Tag oder Fluticason (Axotide®) 1000 µg/Tag für drei Jahre). Gewisse Studien zeigten einen günstigen Effekt auf andere Parameter wie respiratorische Symptome oder die Zahl jährlicher Exazerbationen. So wurde in der ISOLDE-Studie bei Patienten mit einer schweren COPD (FEV1 < 50% des Sollwertes) unter einer topischen Therapie mit Fluticason eine gewisse Abnahme der Häufigkeit von Exazerbationen sowie eine Verlangsamung der Abnahme der Lebensqualität nachgewiesen.

Welches der auf dem Markt erhältlichen Medikamente verwendet wird (Budesonid, Fluticason, Triamcinolon) ist wahrscheinlich nicht von Bedeutung. Bei der COPD ist über Beziehung zwischen Dosis und Wirkung, die therapeutischen Effekte oder die Sicherheit einer Langzeittherapie von topisch verabreichbaren Steroiden wenig bekannt. Es wird angenom-

men, daß ihr Nebenwirkungsprofil bei der Therapie der COPD und des Asthma bronchiale abhängig von der verordneten Dosis und dem verschriebenen Präparat vergleichbar ist. Bei Patienten mit COPD sind weitere diesbezügliche Studien notwendig. In einzelnen Arbeiten wurde ein gehäuftes Auftreten von Suffusionen beschrieben [73, 74]. In einer Studie wurde eine beschleunigte Osteoporose nachgewiesen [75]. Studien, welche die finanziellen Konsequenzen einer regelmässigen Inhalation mit topischen Steroiden im Hinblick auf ihr Kosten-Nutzen-Verhältnis untersuchen sind notwendig. Bei Patienten, die auf systemisch verabreichte Steroide nicht ansprechen (s.oben), ist gestützt auf die zur Zeit verfügbaren Daten eine regelmäßige Inhalationstherapie mit topischen Steroiden nur zu rechtfertigen, wenn eine symptomatische, fortgeschrittene COPD mit repetitiven Exazerbationen vorliegt [76-78] (Evidenz B).

#### *Antibiotika*

Außer im Rahmen von Infekteexazerbationen ist der Einsatz von Antibiotika nicht indiziert [79].

#### *Mukolytika*

Langzeitstudien, welche den regelmässigen Gebrauch von Mukolytika bei der COPD studiert haben, ergaben unterschiedliche Resultate. Während die meisten keinen Effekt auf die Lungenfunktion oder die Beschwerden nachweisen konnten, zeigten einige eine Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen [80]. Obwohl gewisse Patienten mit zähflüssigem Sputum durch Mukolytika eine gewisse Verbesserung verspüren, kann eine breite Anwendung dieser Medikamentengruppe nicht empfohlen werden [81] (Evidenz D). Auch  $\beta_2$ -Agonisten und Theophyllin haben auf die mukoziliäre Clearance einen positiven Einfluss. Diese Wirkung ist zumindest teilweise auf die Bronchodilatation zurückzuführen und insgesamt von untergeordneter Bedeutung.

#### *N-Acetylcystein*

Nach einer drei- bis sechsmonatigen Therapie mit oralem N-Acetylcystein (NAC; Fluimucil®) in einer Dosierung von 400-600mg pro Tag werden im Vergleich zu Placebo das Risiko einer Exazerbation und die Symptome der chronischen Bronchitis günstig beeinflusst [82] (Evidenz B). Eine laufende Studie untersucht die Wirkung von NAC auf den Verlauf des FEV<sub>1</sub>, die Häufigkeit von Exazerbationen und die Lebensqualität. Zudem wird eine Kosten/Nutzen Analyse durchgeführt [83].

### *Immunmodulatoren*

Aus Extrakten von Bakterien hergestellte Medikamente sollen ihre Wirkung über eine unspezifische Stimulation des Immunsystems entfalten. OM-85 (Broncho-Vaxom<sup>®</sup>) besteht aus einem Extrakt von acht verschiedenen, häufig im unteren Respirationstrakt vorkommenden Arten von Bakterien. Durch orale Verabreichung dieses Medikamentes wurde bei Patienten mit COPD die Frequenz der exazerbationsbedingten Hospitalisationen gesenkt [84, 85] (Evidenz B).

### *Atemanaleptika*

Doxapram (Dopram<sup>®</sup>) ist ein unspezifisches Atemanaleptikum, das in parenteraler Form erhältlich ist. Es wird in der Behandlung der stabilen COPD aber nicht empfohlen (Evidenz D). Aufgrund seiner potentiellen neurologischen Nebenwirkungen kann auch Almitrin (Duxil<sup>®</sup>) zur Behandlung der COPD nicht empfohlen [86] (Evidenz B) werden.

Der Einsatz von Diamox<sup>®</sup>, ein Inhibitor der Carboanhydrase, ist bei Patienten mit einer hyperkapnischen Ateminsuffizienz obsolet.

## **Impfungen**

### *Influenza-Impfung*

Die Influenza-Impfung kann die Häufigkeit von schweren Grippeerkrankungen und von Todesfällen um rund die Hälfte reduzieren [87]. Die gefährlichste Komplikation einer Influenza stellt die sekundäre bakterielle Pneumonie mit konsekutivem respiratorischen Versagen dar [88]. Die Impfung sollte jeden Herbst oder sogar zweimal jährlich (Herbst/Winter) durchgeführt werden (Evidenz A).

### *Pneumokokken-Impfung*

Die Pneumokokken Impfung mit einem Impfstoff aus Epitopen von 23 virulenten Stämmen wird bei Patienten mit COPD empfohlen. Es konnte gezeigt werden, dass sich mit der Vakzination rund die Hälfte der invasiven Pneumokokkeninfekte verhindern lassen. Die Durchführung einer Pneumokokken-Impfung wird bei allen COPD Patienten und insbesondere bei den über 64-jährigen Patienten empfohlen [89] (Evidenz B).

### *Haemophilus influenzae-Impfung*

Eine orale Impfung, die im Herbst durchzuführen ist, kann bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen die Anzahl und Schwere der Exazerbationen während den Wintermonaten

vermindern [90] (Evidenz B). Diese Impfung (whole cell non-typable Haemophilus influenzae vaccine, NTHi) ist aber in der Schweiz noch nicht erhältlich.

### **Sauerstofftherapie**

Es ist nachgewiesen, dass bei Patienten mit einer COPD und Hypoxämie durch eine Langzeitsauerstofftherapie das Überleben verlängert wird. Dazu ist aber eine Verabreichung von Sauerstoff während mindestens 15 bis 18 Stunden pro Tag nötig [91-94] (Evidenz A).

Eine Langzeitsauerstofftherapie [95] ist bei folgenden arteriellen Sauerstoffpartialdrücken ( $\text{PaO}_2$ ) indiziert:

- $\text{PaO}_2$  von 7.3 kPa (55 mm Hg) oder darunter mit oder ohne Hyperkapnie
- $\text{PaO}_2$  zwischen 7.3 kPa (55 mm Hg) und 8.0 kPa (59 mm Hg) mit Symptomen oder Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz und/oder beim Vorliegen einer Polyglobulie

Das primäre Ziel einer Sauerstofflangzeittherapie ist es, den Sauerstoffpartialdruck auf mindestens 8 kPa (60 mm Hg) anzuheben oder eine Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % zu erreichen. Der Sauerstoffpartialdruck sollte mittels einer arterieller Blutgasanalyse gemessen werden.

Wenn keine Symptome vorliegen, die auf eine Schlafapnoe verdächtig sind, besteht keine Indikation für spezielle Schlafuntersuchung.

Die Verordnung für eine Langzeitsauerstofftherapie muss neben der Sauerstoffquelle (gasförmig oder flüssig), der Applikationsart (Nasenbrille, transtrachealer Katheter) und der Applikationsdauer die Sauerstoffmenge in Ruhe, beim Gehen und während dem Schlaf festlegen. Durch Verabreichung von Sauerstoff während körperlicher Belastung kann die Ausdauer und die Gehstrecke verbessert werden. Dies ist wahrscheinlich auf eine verbesserte Oxygenierung des Gewebes und eine verbesserte Sauerstoffverwertung der Muskulatur zurückzuführen. Es fehlen aber Daten, die belegen, dass durch eine Sauerstofflangzeittherapie die Arbeitskapazität per se verändert wird. Auch bei dieser Indikation ist eine Sauerstoffapplikation in der Regel jenen Patienten vorbehalten, welche die Kriterien für eine Sauerstofflangzeittherapie erfüllen oder bei denen während körperlicher Belastung ein erheblicher Abfall der Sauerstoffsättigung auftritt (Evidenz C).

### **$\alpha$ -1-Antitrypsin Substitution**

Mit einer  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Substitution kann der Blutspiegel von  $\alpha$ -1-Antitrypsin angehoben werden, was mit einer gesteigerten anti-Elastaseaktivität im Serum und in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit einhergeht. Patienten mit einem dokumentierten schweren  $\alpha$ -1-

Antitrypsin-Mangel, welche nicht mehr rauchen und an einem Lungenemphysem leiden, können für eine Substitutionsbehandlung qualifizieren. Diese parenterale Therapie ist allerdings sehr kostspielig und der Nutzen wurde noch nicht mittels prospektiven, randomisierten Studien belegt [96-100] (Evidenz D).

### **Beatmung**

Im Gegensatz zur akuten Exazerbation, wo ein günstiger Effekt der nicht-invasiven Beatmung durch Verhinderung von Intubation und Reduktion der Kurzzeit-Mortalität nachgewiesen wurde [101, 102], wird die Rolle der nicht-invasiven Beatmung in der ambulanten Langzeitbehandlung von Patienten mit COPD kontrovers beurteilt [103, 104]. Unkontrollierte Daten weisen daraufhin, dass sich mit dieser Therapie Hospitalisationen von hyperkapnischen Patienten, welche unter rezidivierenden Exazerbationen leiden, verhindern lassen [105].

### **Pulmonale Rehabilitation**

Ein zeitgemässes Rehabilitationsprogramm umfasst ein körperliches Training, eine Ernährungsberatung und eine Patientenschulung. Unabhängig vom Ausmass ihrer körperlichen Einschränkung profitieren alle Patienten von körperlichem Training (Evidenz A). Die Art des Trainings (Treppensteigen, Gehtraining, Laufbahn- oder Fahrradergometer) ist nicht so entscheidend und wird durch die zur Verfügung stehenden Mittel und entsprechend der Vorliebe des Patienten festgelegt. Das Training sollte alle Muskelgruppen, insbesondere die Rückenmuskulatur und die oberen Extremitäten miteinbeziehen. Ob eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt wird hängt von den lokalen Möglichkeiten und dem Wunsch des Patienten ab. Nach Absolvieren eines strukturierten Rehabilitationsprogrammes ist der Patient gehalten ein regelmässiges körperliches Training weiterzuführen. Empfehlenswert ist die Teilnahme in einer ambulanten Rehabilitationsgruppe [106-113].

Ein routinemässig durchgeführtes Training der Atemmuskulatur lässt sich durch wissenschaftliche Daten nicht rechtfertigen, kann bei individuellen Patienten aber in Betracht gezogen werden [106, 114] (Evidenz B).

### **Psychosoziale Unterstützung**

Die COPD ist eine progredient verlaufende Erkrankung, die früher oder später die Lebensqualität beeinträchtigt. Eine bereits bei geringen körperlichen Aktivitäten auftretende Atemnot kann zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Familienlebens, der Sexualität und des Soziallebens führen. Folgen wie Isolation, Abhängigkeit von fremder Hilfe und Depression

sind häufig und stellen sowohl die betroffenen Patienten wie auch die behandelnden Ärzte und Pflegepersonen vor eine schwierige Aufgabe.

Wie bei anderen chronischen Krankheiten muss bei der medizinischen Behandlung auf die individuellen Bedürfnissen der Patienten eingegangen werden. Dazu muss dem Patient genügend Zeit gegeben werden diese Bedürfnisse zu formulieren [115]. Die Betreuung schwerkranker Patienten mit fortgeschrittener COPD erfordert von den behandelnden Ärzten ein grosses Mass an medizinischem und persönlichem Aufwand [116, 117]. Der Einsatz von anxiolytischen und antidepressiven Medikamenten kann hilfreich sein. Der Patient sollte auch zur Teilnahme an Selbsthilfeprogrammen und Gruppeaktivitäten motiviert werden.

### **Ernährung**

Bei Patienten mit fortgeschrittener COPD tritt häufig ein Gewichtsverlust auf. Hinsichtlich physischer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ist der Gewichtsverlust, v.a. bezogen auf die fettfreie Körpermasse von klinischer Bedeutung [118]. Ein niedriger ‚body mass index‘ (BMI), ist bei COPD ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit [119]. Obwohl gezielte Massnahmen, wie Nahrungszusätze bei dieser Gruppe von Patienten sinnvoll erscheinen, war bisher in kontrollierten Studien bei Patienten mit stabiler COPD keine signifikante Effekte auf Lungenfunktion oder körperliche Leistungsfähigkeit nachweisbar [120-125].

### **Anabolika und Wachstumshormone**

Einige Studienprotokolle, welche anabole Steroide wie Nandrolon (Decadurabolin®) oder Stanozolol® [126] im Rahmen eines Trainingsprogrammes einsetzen [122], konnten eine Zunahme der fettfreien Körpermasse und eine günstige Wirkung auf die Atemmuskulatur nachweisen. Zurzeit gibt es aber zuwenig Evidenz um den Einsatz dieser Substanzen in der Therapie der COPD zu rechtfertigen (Evidenz B).

Es gibt Daten die darauf hinweisen, dass durch Verabreichung von Wachstumshormonen die Stickstoffbilanz bei Patienten mit COPD positiv beeinflusst wird [127, 128]. Die tägliche Applikation von rekombinatem Wachstumshormon bewirkte zwar eine Zunahme der Körpermasse, besserte aber weder die Muskelkraft noch die Belastungstoleranz unterernährter COPD-Patienten [129].

## **Chirurgische Massnahmen**

### *Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)*

Die Bullektomie, d.h. die Entfernung grosser Bullae, welche das umgebende Lungengewebe komprimieren, kann die Atemnot lindern und die Lungenfunktion bessern [130] (Evidenz B). Die chirurgische Lungenvolumenreduktion ist ein palliatives Behandlungskonzept für ausgewählte Patienten, deren Lungen im Rahmen eines fortgeschrittenen Emphysems stark überbläht sind. Durch diesen operativen Eingriff wird eine Verbesserung der Lungenfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit erreicht, was eine über mehrere Jahre anhaltende Besserung der Lebensqualität bewirken kann [131-134]. Den grössten Nutzen von dieser Operation haben Patienten, welche an einem heterogenen Lungenemphysem leiden [135-142].

### *Lungentransplantation*

Die unilaterale oder bilaterale Lungentransplantation kann bei speziell selektionierten Patienten mit weit fortgeschrittener COPD und einer entsprechend verminderten Lebenserwartung von weniger als 6-18 Monaten ( $FEV_1 < 25\%$ ,  $PaO_2 < 55-60$  mm Hg, Hyperkapnie, sekundäre pulmonale Hypertonie, 6 Minuten Gehstrecke  $< 250$  Meter) zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Steigerung der Lebensqualität führen [143,144]. Malignome, generalisierte Arteriosklerose, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Drogenabusus und emotionale Instabilität sind Kontraindikationen für diese mit einer lebenslangen medikamentösen Immunsuppression einhergehenden Therapie.

## **Behandlung der akuten Exazerbation**

Therapiebedürftige, akute Verschlechterungen pulmonaler Symptome stellen im Verlauf der COPD wichtige klinische Ereignisse dar. Exazerbationen sind meistens auf virale oder bakterielle bronchiale Infekte oder ausserordentliche umweltbedingte Schadstoffbelastungen zurückzuführen [145-147]. In rund einem Drittel der schweren Exazerbationen lässt sich jedoch kein auslösendes Moment eruieren.

Es existiert keine allgemein akzeptierte Definition der akuten Exazerbation der COPD. Die meisten Publikationen beinhalten eine Kombination von drei Symptomen: Zunahme der Atemnot, der Sputummenge und/oder der Sputumpurulenz.

## **Bronchodilatoren**

Bei der ambulanten Behandlung einer akuten Exazerbation sollten die Dosis und/oder das Dosisintervall der bereits etablierten bronchodilatierenden Therapie, insbesondere der inhala-

tiven Betamimetika und/oder der Anticholinergika erhöht bzw. erniedrigt werden (Evidenz A). Einige Patienten profitieren vom Einsatz einer zweiten bronchodilatierenden Substanz, wenn die Dosierung des Medikamentes im Rahmen einer Monotherapie ausgeschöpft ist. Nass- und Trockeninhalationssysteme (letztere umfassen Dosieraerosole mit Vorschaltkammer oder Pulverinhalatoren) sind in der klinischen Wirksamkeit wahrscheinlich ebenbürtig [148]. Deshalb soll sich die Art der Verabreichung eines Aerosols nach den Wünschen und Möglichkeiten eines Patienten richten.

### **Steroide**

Systemische, vorzugsweise peroral verabreichte Steroide haben sich bei der Behandlung der akuten Exazerbationen als nützlich erwiesen (Evidenz A). Neben einer Verkürzung der Erkrankungsdauer beschleunigen sie die Erholung der Lungenfunktion und können Hospitalisationen verhindern. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine systemische Behandlung mit oral oder parenteral verabreichten Kortikosteroiden eine raschere Besserung der Lungenfunktion während den ersten drei Tagen einer Exazerbation bewirken. Es gibt keine Hinweise, dass dieser Effekt über die ersten drei Tage hinaus andauert oder dass sich andere Faktoren, wie z. B. die Rate erneuter Hospitalisationen positiv beeinflussen lassen [149, 150]. Sowohl die Dosis wie auch die Therapiedauer unterscheiden sich in den verschiedenen Studien erheblich. Es kann eine orale Dosis von 40 mg Prednison-Aequivalent in einer Dosis morgens für maximal zwei Wochen empfohlen werden [151] (Evidenz D). Eine schrittweise Reduktion der Dosis („Ausschleichen“) ist nach einer solchen kurzzeitigen Steroidtherapie nicht notwendig. Als häufigste Komplikation einer Steroidtherapie im Rahmen der Behandlung einer Exazerbation ist die Hyperglykämie zu erwähnen.

Zum Einsatz von intramuskulären Deposteroiden gibt es keine Daten. Inhalative Steroide sind zur Behandlung der akuten Exazerbation nicht geeignet.

### **Antibiotika**

Patienten mit einer exazerbierten COPD, welche mit den klinischen Zeichen einer Atemwegsinfektion einhergeht, können von der Behandlung mit Antibiotika profitieren [152, 153] (Evidenz B). Zu den am häufigsten mit einer Exazerbation assoziierten Bakterien gehören *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Branhamella catarrhalis*. Entsprechend sollte das Spektrum der eingesetzten Antibiotika gewählt werden [154, 155]. Häufig verwendete Substanzen sind Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Makrolide und Chinolone. Aufgrund sich häufender Berichte über resistente Bakterienstämme werden

vermehrt Substanzen mit breiterem Wirkungsspektrum eingesetzt. Ihre Ueberlegenheit wurde aber noch nicht mittels randomisiert-kontrollierten Studien belegt.

Es ist erwiesen, dass vor allem Patienten mit schwereren Exazerbationen von einer antibiotischen Therapie profitieren. Die Behandlungsdauer liegt typischerweise zwischen 3 und 14 Tagen.

### **Hospitalisation**

Obwohl die meisten Exazerbationen ambulant behandelt werden können, ist eine Therapie auf der Notfallstation oder stationär unter folgenden Bedingungen indiziert:

- Rasche Symptomprogredienz
- fehlendes Ansprechen auf die initiale Therapie
- schwere Form einer COPD
- respiratorisches Versagen
- schwere Begleitkrankheit(en)
- hohes Alter
- Verwirrtheit
- Ungenügende Betreuungsmöglichkeiten im häuslichen Milieu

## Literatur

- (1) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
- (2) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
- (3) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
- (4) Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Thoracic Society Workshop Group. *CMAJ* 1992; 147:420-428.
- (5) BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5:S1-28.
- (6) Leuenberger P, Anderhub HP, Brändli O, Keller R, Knoblauch A, Kuhn M et al. Management 1997 of chronic obstructive pulmonary disease. Working Group of the Swiss Society of Pneumology. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127:766-782.
- (7) Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-743.
- (8) Burrows B. Epidemiologic evidence for different types of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1452-1454.
- (9) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-1648.
- (10) Vermeire PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991; 4:490-496.

- (11) Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:542-548.
- (12) Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68:117-128.
- (13) Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:501-522.
- (14) Samet JM, Lambert WE. Epidemiologic approaches for assessing health risks from complex mixtures in indoor air. *Environ Health Perspect* 1991; 95:71-74.
- (15) Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-119.
- (16) Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S85-S91.
- (17) Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost- effectiveness analysis. *Chest* 2000; 117:875-880.
- (18) Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1997; 111:123S-128S.
- (19) Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1222-1228.
- (20) Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-818.
- (21) Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160:1683-1689.

- (22) Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117:1S-4S.
- (23) Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Kunzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1257-1266.
- (24) Jacquat J, Fraincois Y. Konsum psychoaktiver Substanzen bei Schülerinnen und Schülern in der Schweiz - Nationale Ergebnisse der Umfrage zum Gesundheitsverhalten von Schülerinnen und Schülern im Alter von 11 bis 15 Jahren. *Abhängigkeiten* 1999; 1:5-23.
- (25) Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-S34.
- (26) Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:93-99.
- (27) Brändli O, Langloh P, Plangger M, Dreher D. [Course and prognosis of chronic obstructive lung disease over 5 and 10 years]. *Schweiz Med Wochenschr* 1988; 118:1314-1320.
- (28) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-691.
- (29) Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117:1146-1161.
- (30) Buchi S, Villiger B, Sensky T, Schwarz F, Wolf C, Buddeberg C. Psychosocial predictors of long-term success of in-patient pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10:1272-1277.
- (31) Mahler DA. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD? *Chest* 2000; 117:54S-57S.
- (32) Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283-1289.

- (33) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. Measurement of dyspnoea. Contents, interobserver correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85:751-758.
- (34) Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-586.
- (35) Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Toumilehto J, Nissinen A. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56:703-707.
- (36) Humai JP, Cornuz J. Raucherentwöhnung. Basisdokumentation für Ärztinnen und Ärzte. Verbindungen der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH und Bundesamt für Gesundheit BAG 2000.
- (37) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-1505.
- (38) Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333:1196-1203.
- (39) Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195-1202.
- (40) Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-142.
- (41) West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55:987-999.
- (42) Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1571-1575.
- (43) Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1055-1059.

- (44) Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152:1423-1433.
- (45) In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105:1411-1419.
- (46) Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999; 159:156-160.
- (47) Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986; 315:735-739.
- (48) Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110:62-70.
- (49) Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1136-1142.
- (50) van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. 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.
- (51) Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001495.
- (52) Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815-821.
- (53) Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-965.
- (54) Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M et al. Use of a long-acting inhaled beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087-1092.

- (55) Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1103-1108.
- (56) Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH et al. Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:778-784.
- (57) Ayers ML, Mejia R, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur Respir J* 2001; 17:1132-1137.
- (58) Zuwallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119:1661-1670.
- (59) Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001104.
- (60) van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878-885.
- (61) D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119:1347-1356.
- (62) Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *Eur Respir J* 1995; 8:347-348.
- (63) Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A et al. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose- ranging study. *Lancet* 2001; 358:265-270.
- (64) Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-223.
- (65) Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985; 67:56-64.

- (66) Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988; 1:22-26.
- (67) Decramer M, de B, V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1958-1964.
- (68) Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980.
- (69) Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93:715-718.
- (70) Davies L, Nisar M, Pearson MG, Costello RW, Earis JE, Calverley PM. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 1999; 92:395-400.
- (71) Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351:773-780.
- (72) Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-1823.
- (73) Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB 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.
- (74) Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-1303.

- (75) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-1909.
- (76) Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:342-344.
- (77) van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TE, Postma DS et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54:7-14.
- (78) Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109:1156-1162.
- (79) Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4:265-269.
- (80) Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322:1271-1274.
- (81) Recommendations for guidelines on clinical trials of mucoactive drugs in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Task Group on Mucoactive Drugs. *Chest* 1994; 106:1532-1537.
- (82) Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16:253-262.
- (83) Decramer M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Herwaarden C, Rutten-van Molken M, van Schayck CP et al. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): hypothesis and design. BRONCUS-trial Committee. *Eur Respir J* 2001; 17:329-336.
- (84) Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1719-1724.

(85) Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JP. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7:446-452.

(86) Bardsley PA, Tweney J, Morgan N, Howard P. Oral almitrine in treatment of acute respiratory failure and cor pulmonale in patients with an exacerbation of chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1991; 46:493-498.

(87) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-784.

(88) Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:120-125.

(89) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46:1-24.

(90) Foxwell AR, Cripps AW. *Haemophilus influenzae* oral vaccination against acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001958.

(91) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-398.

(92) Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-714.

(93) 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.

(94) Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113:65-70.

- (95) [Guidelines for long-term home oxygen therapy in patients with chronic respiratory insufficiency. Swiss Society for Tuberculosis and Lung Diseases Control and Swiss Society of Pneumology]. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127:871-875.
- (96) Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV<sub>1</sub> in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10:2260-2263.
- (97) Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)- antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:796-801.
- (98) Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119:737-744.
- (99) Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchinson DC, Ulrik CS et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468-1472.
- (100) Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118:1480-1485.
- (101) Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56:708-712.
- (102) Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55:550-554.
- (103) Hill NS. Noninvasive ventilation has been shown to be ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:689-690.

- (104) Rossi A. Noninvasive ventilation has not been shown to be ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:688-689.
- (105) Cuvelier A, Muir JF. Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J* 2001; 17:1271-1281.
- (106) Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112:1363-1396.
- (107) [Standards for respiratory rehabilitation. Task Force of the SEPAR]. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:257-274.
- (108) Lacasse Y, Goldstein RS. Overviews of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:163-167.
- (109) Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
- (110) Mahler DA. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD? *Chest* 2000; 117:54S-57S.
- (111) Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
- (112) Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119:1705-1710.
- (113) Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest* 2001; 119:1696-1704.
- (114) Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1666-1682.

- (115) Sensky T. Patients' reactions to illness. *BMJ* 1990; 300:622-623.
- (116) Spiro H. What is empathy and can it be taught? *Ann Intern Med* 1992; 116:843-846.
- (117) Coulehan JL, Platt FW, Egener B, Frankel R, Lin CT, Lown B et al. "Let me see if i have this right...": words that help build empathy. *Ann Intern Med* 2001; 135:221-227.
- (118) Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1576-1580.
- (119) Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-1861.
- (120) Fitting JW. Nutritional support in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992; 47:141-143.
- (121) Ganzoni A, Heilig P, Schonenberger K, Hugli O, Fitting JW, Brändli O. [High-caloric nutrition in chronic obstructive lung disease]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83:13-16.
- (122) Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo- controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1268-1274.
- (123) Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000; 117:672-678.
- (124) Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001; 119:353-363.
- (125) Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:745-752.
- (126) Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114:19-28.

- (127) Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991; 99:1495-1500.
- (128) Suchner U, Rothkopf MM, Stanislaus G, Elwyn DH, Kvetan V, Askanazi J. Growth hormone and pulmonary disease. Metabolic effects in patients receiving parenteral nutrition. *Arch Intern Med* 1990; 150:1225-1230.
- (129) Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1800-1806.
- (130) Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:717-734.
- (131) Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-116.
- (132) Moy ML, Ingenito EP, Mentzer SJ, Evans RB, Reilly JJ, Jr. Health-related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115:383-389.
- (133) O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Criner G J. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115:75-84.
- (134) Hamacher J, Büchi S, Stammberger U, Turnheer R, Bloch KE, Weder W et al. Improved Quality of Life after Lung Volume Reduction Surgery. *Eur Respir J* 2002 (in press).
- (135) Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1792-1798.
- (136) Russi EW, Bloch KE, Weder W. Functional and morphological heterogeneity of emphysema and its implication for selection of patients for lung volume reduction surgery. *Eur Respir J* 1999; 14:230-236.

- (137) Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2018-2027.
- (138) Wilkens H, Demertzis S, König J, Leitnaker CK, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Lung volume reduction surgery versus conservative treatment in severe emphysema. *European Respiratory Journal* 2000; 16:1043-1049
- (139) Hensley M, Coughlan JL, Gibson P. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001001.
- (140) Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239-245.
- (141) Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Pulmonary Emphysema Research Group. Ann Thorac Surg* 2000; 70:948-953.
- (142) Gelb AF, McKenna RJ, Jr., Brenner M, Epstein JD, Zamel N. Lung function 5 yr after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1562-1566.
- (143) Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ, Cardoso PG, Scavuzzo M, Todd TR. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *The Toronto Lung Transplant Group. J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:623-631.
- (144) Lung transplantation. Report of the ATS workshop on lung transplantation. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:772-776.
- (145) Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary disease [editorial; comment]. *Eur Respir J* 1999; 13:233-235.
- (146) Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000; 118:204-209.

- (147) McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119:1190-1209.
- (148) Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1736-1744.
- (149) Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1947.
- (150) Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-412.
- (151) Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-460.
- (152) Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:595-599.
- (153) Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134:600-620.
- (154) Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-960.
- (155) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.

**Tabelle 1 Beschreibung der Evidenz-Kategorien**

<b>Evidenz-Kategorie</b>	<b>Quelle</b>	<b>Definition</b>
A	Randomisierte und kontrollierte Studien (randomised controlled trials, RCT). Grosse Datenmengen	Die Evidenz beruht auf den Endpunkten adäquater, RCTs mit konsistenten Resultaten in derselben Patientekategorie, wo die Empfehlung abgegeben wird. Es werden also viele Studien mit jeweils hohen Patientenzahlen benötigt.
B	Randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs). Begrenzte Zahl von Daten	Die Evidenz beruht auf den Endpunkten von nur wenigen RCTs, posthoc- oder Subgruppenanalysen von RCTs oder Metaanalysen von RCTs. Es handelt sich also um Daten von wenigen RCTs, von kleinen RCTs, von RCTs mit einer gewissen Inkonsistenz der Resultate oder von RCTs bei einem anderen Patientekategorie als jene, welche die Empfehlung betrifft.
C	Nicht-randomisierte Studien. Beobachtungsstudien	Evidenz aus nichtrandomisierten und nichtkontrollierten Studien oder aus Beobachtungsstudien
D	Expertenmeinung	Diese Kategorie umfasst Empfehlungen, welche als nützlich beurteilt werden, aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage aber nicht in einer anderen Kategorie klassiert werden können. Die Expertenmeinung beruht auf klinischer Erfahrung oder Wissen, das die Kriterien der vorgenannten Kategorien nicht erfüllt.

**Tabelle 2 Schweregrad der COPD**

<b>Stufe</b>	<b>Parameter</b>
Mild (Stufe I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>FEV_1 &gt; 80\%</math> Soll</li> </ul>
Mittelschwer (Stufe II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>30\% &lt; FEV_1 &lt; 80\%</math> Soll                             <ul style="list-style-type: none"> <li>(II A: <math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> Soll)</li> <li>(II B: <math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll)</li> </ul> </li> </ul>
Schwer (Stufe III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>FEV_1 \leq 30\%</math> Soll or <math>FEV_1 \leq 50\%</math> Soll with a <math>PaO_2 &lt; 8</math> kPa or clinical signs of right heart failure</li> </ul>

**Tabelle 3      Modifizierte Medical Research Council Dyspnoe-Skala (mMRC)**

Grad 0:	Atemnot nur bei starker Anstrengung
Grad 1:	Atemnot bei raschem Gehen geradeaus oder leicht ansteigend
Grad 2:	Langsameres Geradeausgehen als Leute gleichen alters oder stoppen beim Geradeausgehen in selbstgewählter Geschwindigkeit wegen Dyspnoe
Grad 3:	Anhalten wegen Atemnot beim Geradeausgehen nach 100m oder nach wenigen Minuten.
Grad 4:	Atemnot lässt ein Verlassen des Hauses nicht mehr zu, Anstrengungsdyspnoe beim An- und Auskleiden

**Tabelle 4      Ziele der Behandlung**

Verminderung der Symptome
-      Besserung der Leistungsfähigkeit
-      Besserung des Gesundheitsstatus
Prävention des Fortschreitens der Krankheit
Prävention und Behandlung von Komplikationen
Prävention und Behandlung von Exazerbationen
Reduktion der Mortalität