

Beurteilungs- und Prognosekriterien bei COPD¹

Assessment and Outcome Parameters in COPD

Autoren

R. Dierkesmann¹, A. Gillissen², J. Lorenz³, H. Magnussen⁴, H. Mitfessel⁵, H. Morr⁶, M. Pfeifer⁷, G. Schultze-Werninghaus⁸, G. Steinkamp⁹, H. Teschler¹⁰, Th. Voshhaar¹¹, T. Welte¹², H. Worth¹³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 27.9.2008
akzeptiert nach Revision
13.10.2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1100823
Online-Publikation: 9.1.2009
Pneumologie 2009; 63: 49–55
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
G. Schultze-Werninghaus
Berufsgenossenschaftliches
Universitätsklinikum
Bergmannsheil GmbH,
Medizinische Klinik III –
Pneumologie, Allergologie,
Schlaf- und Beatmungsmedizin
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
gerhard.schultze-werning-
haus@bergmannsheil.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Bisher ist für Therapiestudien bei COPD kein einheitlicher Zielparame- ter definiert. Daher werden in dieser Übersicht häufig verwen- dete Parameter im Hinblick auf ihre Eignung als Beurteilungs- und Prognosekriterien bei COPD bewertet.

Methodik: Recherche der aktuellen Literatur.

Resultate: Empfohlen wird weiterhin der am besten evaluierte Lungenfunktionsparameter FEV₁, ergänzt durch die Messung weiterer Funkti- onsparameter, wie FVC, IC/TLC und bei entspre- chender Ausstattung RV/TLC, K_{co}, PaO₂ und Pa- CO₂. Zusätzliche Informationen zur Bestimmung der FEV₁ geben die Erfassung von Dyspnoe, Le- bensqualität und körperlicher Belastbarkeit, Häufigkeit und Schweregrad von Exazerbationen sowie die Mortalität.

Schlussfolgerung: Bisher wurde keiner der zu- sätzlichen Parameter so gut evaluiert, dass er derzeit als Ersatz für die FEV₁ als Standardpa- rameter für die Beurteilung und Prognose der COPD dienen könnte.

Abstract

Background: A standard outcome parameter for pharmacological trials in COPD has not yet been defined. Therefore, it is the aim of this review to evaluate frequently used parameters for their eli- gibility as assessment and outcome parameters in COPD.

Methods: A review of the actual scientific litera- ture was performed.

Results: It is recommended to continue to rely primarily on the FEV₁, which has been used as a primary variable in the vast majority of trials. In addition, further parameters, such as FVC and IC/ TLC should be determined. If available, additional information is provided by RV/TLC, K_{co}, PaO₂ and PaCO₂. FEV₁ is not a surrogate parameter for dysp- noea, quality of life, and exercise tolerance, which should therefore be assessed separately. Frequency and severity of exacerbations and mortality are important outcome parameters in long-term trials. Complex indices, such as the BODE index, may be superior to single variables.

Conclusions: No single additional parameter has been evaluated sufficiently in order to substitute FEV₁ as the standard parameter for the assess- ment and outcome in COPD.

Einleitung und Methodik

Die Resultate von klinischen Prüfungen zur Phar- makotherapie der COPD sind abhängig von den gewählten Ein- und Ausschlusskriterien und von den Zielparametern. Die im vergangenen Jahr- zehnt publizierten Studien hatten uneinheitliche Ergebnisse, nicht zuletzt aufgrund unterschiedlicher Beurteilungskriterien [1]. In dieser Über- sichtsarbeit werden daher verschiedene Zielpa- rameter in Ergänzung zu ähnlichen Publikatio- nen aus neuerer Zeit auf ihre Eignung hin über- prüft [2, 3], beruhend auf einer Recherche der ak- tuellen Literatur.

Ergebnisse

Lungenfunktion

Obstruktionsparameter, Reversibilität, CO-Diffusion, 6-min-Gehtest, Compliance

Die FEV₁ ist der am besten evaluierte Parameter zur Quantifizierung einer Atemwegsobstruktion [4]. Nach internationalen und nationalen Leit- linien stützt sich der Nachweis einer COPD auf den Schwellenwert der FEV₁/FVC <70% und die

¹ Ergebnisse des Expertentreffens „Luftschlösser“, 23.–24. November 2007, Frankfurt am Main, mit Unter- stützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Schweregradeinteilung insbesondere auf die FEV₁, angegeben in Prozent des Sollwerts [5]. Allerdings eignen sich Schwellenwerte für Lungenfunktionsparameter wegen der altersbedingten Variabilität der Lungenfunktion nur eingeschränkt für die Definition des COPD-Schweregrades, denn eine FEV₁/FVC < 70% des Solls beobachtet man teilweise auch bei gesunden Menschen über 65 Jahre. Daher wurde schon in den 90er-Jahren eine altersbezogene Flexibilität der Messwerte empfohlen („lower limit of normal“, LLN), später aber wieder verworfen [6]. Ferner wurden die Schwellenwerte bisher nicht validiert [5].

Die GOLD-Leitlinien stützen sich bei der Beurteilung der FEV₁ auf den Messwert nach Bronchodilatation, mit dem Ziel einer geringeren Variabilität der Resultate. Es ist nicht validiert, ob diese Auffassung zutrifft. Das Testergebnis schwankt im Krankheitsverlauf [7] und in Abhängigkeit von den technischen Bedingungen. Neuerdings wird die post-bronchodilatatorisch gemessene FEV₆ (forciertes expiratorisches Volumen in 6 Sekunden) als weiterer brauchbarer Restriktionsparameter statt der bei Obstruktion nicht immer exakt bestimmbarer FVC diskutiert, ist aber nach neueren Daten der FVC doch nicht überlegen [8].

Das forcierte inspiratorische Volumen (FIV₁) und andere inspiratorische Parameter (z. B. FIVC) bieten sich gegenüber den expiratorischen Parametern als geeignetere Parameter zur Quantifizierung der Lungenfunktion bei COPD-Patienten an [9]. Die inspiratorisch gemessenen Volumina liegen bei COPD über den der entsprechenden expiratorischen Werte. Da das prozentuale Verhältnis etwaiger Veränderungen aber bei beiden Messmethoden vergleichbar ist, ergibt sich z. B. zur Abschätzung einer Therapiemaßnahme kein signifikanter Vorteil der inspiratorischen Messwerte.

Das Ausmaß der CO-Diffusionskapazitäts-Einschränkung (D_{L,CO}) weist auf die Schwere eines Lungenemphysems hin; wie eine vergleichende Studie mit HRCT-Untersuchungen zeigte, kann diese aber in der Emphysemdiagnostik nicht ersetzen, zumal die D_{L,CO} diversen Störgrößen unterworfen ist [10]. Auch der 6-Minuten-Gehtest und die maximale physische Leistungsbreite korrelierten bei schwerer Einschränkung gut mit den D_{L,CO}-Befunden. Sauerstoffpflichtige Patienten hatten z. B. in einem hohen Prozentsatz auch eine pathologische D_{L,CO} [11].

Die Bestimmung der Lungendehnbarkeit (Compliance) ist eine wertvolle Ergänzung der Lungenfunktionsprüfung und geeignet, bei Patienten mit erniedrigter CO-Diffusion zwischen Lungenfibrose und Emphysem zu differenzieren [12]. Allerdings ist die Untersuchung für den Patienten aufwändig und belastend, denn für die Registrierung der Druck-Volumen-Kurve zur Messung der Lungencompliance ist die intrathorakale Druckmessung mittels eines Ösophagus-Katheters notwendig. Aufgrund ihres technischen Aufwandes wird die Compliancemesung nur für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt.

Überblähungsparameter

Bei COPD-Patienten ist die Lungenüberblähung neben der Atemwegsobstruktion ein wesentlicher Grund für die Dyspnoe. Die Lungenüberblähung führt zur Abflachung und zum Tiefstand des Zwerchfells, konsekutiv zu einer zunehmenden Einschränkung der Atemmechanik bzw. der „Atempumpe“ infolge eines Funktionsverlustes des wichtigsten Atemmuskels. Die Atemmittellage verschiebt sich zur Inspiration hin in Richtung der totalen Lungenkapazität TLC, und die inspiratorische Kapazität IC bzw. die Vitalkapazität – IVC, FVC – nehmen infolge der erhöhten funktionellen Residualkapazität FRC bzw. des erhöhten intrathorakalen Gasvolumens ITGV ab. Eine solche Überblähung der

Lunge ist zwar nicht zwingend an die Ausbildung eines Emphysems gebunden. Meistens ist jedoch eine nicht-reversible Lungenüberblähung durch eine irreversible Parenchymdestruktion bedingt. Unter Belastung kann auch ohne Emphysem eine dynamische Überblähung auftreten, die die Belastungsfähigkeit der Patienten entscheidend einschränkt.

Funktionsparameter können genutzt werden, um eine Überblähung zu quantifizieren [3]. Die sichere Bestimmung der Überblähung erfordert die Kombination von Ganzkörperplethysmografie und Spirometrie bzw. die Bestimmung der funktionellen Residualkapazität (FRC) mittels Helium. Das endexpiratorische Lungenvolumen (EELV), die funktionelle Residualkapazität (FRC/ITGV) und das Residualvolumen (RV) sind erhöht, als indirekte Parameter sind die inspiratorische Kapazität (IC) und die Vitalkapazität (VC_{max}) erniedrigt. Eine Diskrepanz zwischen der Bestimmung des FRC mittels Helium bzw. Ganzkörperplethysmografie gibt Hinweise auf den irreversiblen, emphysembedingten Anteil der Lungenüberblähung. Ein Volumenbezug der Überblähungsparameter auf die TLC ist erforderlich. Zur Quantifizierung der Überblähung eignen sich in der Routine besonders die Parameter RV/TLC und ITGV/TLC. Der Quotient IC/TLC gilt als signifikanter Prädiktor der Mortalität bei COPD [3]. Zeigt die Fluss-Volumen-Kurve einen expiratorischen Kollaps, so weist dies auf eine dynamische Überblähung hin. Ursache sind vorwiegend irreversible strukturelle Änderungen von Lunge und Atemwegen mit einem Verlust der elastischen Rückstellkräfte des Gewebes. Die Lungenüberblähung lässt sich medikamentös reduzieren, insbesondere mit Tiotropium [13], so dass eine Erfassung der Überblähungsparameter wichtige zusätzliche Erkenntnisse vermittelt.

Blutgase, Belastungstests, Atempumpe

Ein PaCO₂-Anstieg im Sinne einer ventilatorischen Insuffizienz korreliert mit dem Ausmaß der FEV₁-Einschränkung [14]. Der PaO₂ während der Nacht ist mit der Überlebensprognose assoziiert: Patienten, bei denen während des REM-Schlafes ein relevanter Sauerstoffabfall eintritt, leben signifikant kürzer [15]. Diese Patientengruppe profitiert auch am stärksten von einer Sauerstofftherapie. Eine Differenzierung der Ursachen einer nächtlichen Hypoxämie ist notwendig, um eine obstruktive Schlaf-Apnoe von einer COPD-assoziierten Hypoventilation abzugrenzen und ggf. jede Erkrankung angemessen zu therapieren. Während eines Belastungstests kann ein Abfall des PaO₂ verschiedene Gründe haben: ein Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion, eine reduzierte Gasaustauschfläche, Obstruktion/Überblähung oder muskuläre Dekonditionierung. Die beiden letztgenannten Ursachen gehen mit einem PaCO₂-Anstieg bei zunehmender Belastung einher (ventilatorische Insuffizienz).

Veränderungen nach einer medikamentösen Behandlung lassen sich mit den Parametern Belastungsdauer (endurance time) und maximale Sauerstoffaufnahme erfassen [16]. So stieg nach sechswöchiger Behandlung mit Tiotropium die Belastungsdauer um 105 + 40 s (21 %) im Vergleich zu Placebo [13].

Die Spiroergometrie bildet verschiedene Dimensionen ab, wie Atemmechanik, Hämodynamik, muskuläre Funktion und Stoffwechselkapazität. Die maximale Sauerstoffaufnahme korreliert mit der Überlebensprognose männlicher COPD-Patienten [17]. Ein anderer signifikanter prognostischer Parameter ist die Geschwindigkeit, mit der die belastungsinduzierte Hypoxämie auftritt (PaO₂ slope [18]).

Sowohl die Zwerchfell- als auch die Skelettmuskulatur ist bei COPD erkrankt: der maximale expiratorische Druck, der die generalisierte Muskelkraft repräsentiert, ist bei COPD erniedrigt, ebenso wie der maximale inspiratorische Druck, der die Zwerchfellfunktion und -Mechanik reflektiert [19,20].

Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie wird durch eine COPD ohne Begleiterkrankungen nicht regelhaft verursacht [21]. Leichte bis mittelgradige Erhöhungen des mittleren Pulmonalarteriendruckes (PAP) auf >20 mmHg wurden bei 20–35% der COPD-Patienten gefunden, während Drucke >40 mmHg mit nur 7,5% deutlich seltener waren [22]. Von 131 COPD-Patienten, die in Ruhe und unter Belastung untersucht wurden, hatten 55 weder in Ruhe noch unter Belastung PAP-Werte >20 mmHg [23]. Eine relevante pulmonale Hypertonie beeinflusst die Überlebensprognose von COPD-Patienten ungünstig [24] und ist mit häufigeren Exazerbationen assoziiert [25].

Um die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie zu sichern, ist eine invasive Messung erforderlich. Mit der Echokardiografie erhält man keine verlässlichen Ergebnisse. Während Parameter wie FEV_1 , D_{LCO} oder CT-Score nur schwach mit der Schwere der pulmonalen Hypertonie korrelierten, bestand in einer aktuellen Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen PAP und PaO_2 [26].

Bei der Entstehung der pulmonalen Hypertonie ist nicht nur die hypoxämisch bedingte Druckerhöhung im Sinne des Euler-Liljestrand-Mechanismus von Bedeutung. Anatomische Faktoren treten hinzu, insbesondere die Verringerung des Gefäßquerschnitts. Außerdem kommt es zu Umbauvorgängen in den Blutgefäßen. Ursächlich liegen diesem vaskulären Remodelling systemische Entzündungsprozesse zu Grunde. Durch die Einwirkung von Zigarettenrauch wird das Endothel geschädigt und eine Proliferation von Gefäßzellen ausgelöst. Hyperkapnie und Azidose bewirken eine renale Salz- und Wasserretention und damit eine Flüssigkeitsbelastung. Die genannten Veränderungen bewirken zwar einen Druckanstieg im kleinen Kreislauf, dieser ist jedoch von der Ausprägung her allenfalls mittelgradig. Für die Entwicklung einer schweren pulmonalen Hypertonie sind zusätzliche Faktoren erforderlich. Meist muss dabei von einer eigenständigen Erkrankung ausgegangen werden, mit entscheidenden therapeutischen Konsequenzen. Während eine spezifische Therapie der COPD-assoziierten mäßigen Erhöhung des pulmonal-vaskulären Druckes nicht gesichert ist, besteht bei einer eigenständigen pulmonalen Hypertonie die Indikation zur Therapie mit modernen Vasodilatoren.

COPD und Schlaf

Bei COPD sind Häufigkeit und Ausmaß von nächtlicher Hypoxie und Hyperkapnie abhängig vom klinischen Phänotyp und vom Schweregrad der COPD. Im Vergleich zu Patienten vom Typ „Pink Puffer“ sind „Blue Bloater“ weitaus stärker betroffen: Ihre Zwerchfellfunktion ist gestört, und die Sauerstoffsättigung kann während der Nacht um bis zu 30% abfallen [27]. Eine Verschlechterung der Oxygenierung im Schlaf kommt bei einer FEV_1 unter 60% des Solls zwar häufiger vor [28], eine verlässliche Vorhersage der nächtlichen Gasaustauschstörung anhand von Lungenfunktionsparametern oder der Sauerstoffsättigung im Wachzustand ist jedoch nicht möglich. Bei COPD-Patienten mit einer mittleren FEV_1 von 32% des Solls verbesserte Tiotropium die Sauerstoffsättigung im Schlaf, ohne die Schlafqualität zu verändern [29].

Komorbiditäten wie die obstruktive Schlafapnoe (OSA) haben einen entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der nächtlichen Gasaustauschstörung, und sie liefern eine plausible Interpretation für die Unterschiede zwischen „Pink Puffern“ und „Blue Bloatern“ [27]. Von den OSA-Betroffenen haben 9–16% gleichzeitig eine COPD, und umgekehrt findet man bei 6–14% der COPD-Patienten gleichzeitig eine OSA. Dieses so genannte „Overlap-Syndrom“ trägt zur nächtlichen Hypoventilation/Hypoxie ebenso bei wie zur Entwicklung einer respiratorischen Globalinsuffizienz. Die kardiovaskuläre Mortalität ist am höchsten bei Männern mit schwerer OSA, d. h. mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index $>30/h$ [30]. In einer Fall-Kontrollstudie bei Männern mit OSA war die COPD der stärkste Prädiktor für Mortalität, gefolgt von chronischer Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und einem erhöhten Body Mass-Index [31]. Dementsprechend erscheint bei COPD-Patienten mit Schweregrad GOLD III oder IV eine Polygraphie gerechtfertigt.

Dyspnoe

Atemnot ist ein subjektives Empfinden und individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Einschätzung von Patienten wird in verschiedenen Dyspnoe-Skalen abgebildet. Am bekanntesten ist die Medical Research Council Skala (MRC), die auch Bestandteil des BODE-Index geworden ist. Häufig verwendet werden auch Baseline und Transition Dyspnoe Indices (BDI, TDI) und die Dyspnoe-Domäne des Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ). Für die Einschätzung von Dyspnoe während körperlicher Belastung eignen sich die Borg-Skala oder die Visual Analog Skala (VAS). Dyspnoe-Skalen korrelieren nur bedingt mit anderen Krankheitsparametern [32], fanden keine Korrelation zwischen Dyspnoe und Veränderung der FEV_1 , jedoch Assoziationen zur FIV_1 . Bei stabiler COPD korrelierte die Dyspnoe nicht mit der FEV_1 , jedoch mit der Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ [33].

In Medikamentenprüfungen verringerte sich die Dyspnoe nach Tiotropium signifikant stärker als nach Ipratropium oder nach Placebo [34,35]. Auch für Salmeterol wurde eine günstige Beeinflussung der Atemnot nachgewiesen [36]. In einer vergleichenden Studie besserten sich COPD-Patienten, die inhalative Steroide erhielten, in ihrem mittleren TDI-Gesamtscore unter Tiotropium stärker als unter Salmeterol oder Placebo [37].

Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität bei COPD eignen sich vor allem krankheitsspezifische Fragebögen, wie der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Hier gelten bisher Abnahmen um mindestens 4 Punkte als relevante Verbesserungen für den Patientenalltag [3,38]. Signifikant stärker als unter Placebo verbesserte sich die Lebensqualität nach Tiotropium [37], nach der Budesonid-Formoterol-Fixkombination [39] und nach der Salmeterol-Fluticason-Fixkombination [40]. Die Kombination antiobstruktiver Medikamente wurde in einer kürzlich publizierten Studie überprüft [41]. Der primäre Zielparameter, die Zahl der Patienten mit Exazerbationen, unterschied sich nicht bei der Behandlung mit Tiotropium plus Placebo, Tiotropium plus Salmeterol oder Tiotropium plus Salmeterol-Fluticason. Jedoch zeigte die letztgenannte Patientengruppe signifikant bessere Ergebnisse für die Lebensqualität, neben den Parametern Lungenfunktion und Krankenhausaufnahmen.

In COPD-Studien war die Lebensqualität bisher nur ein sekundäres Zielkriterium. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, nicht aber FDA oder EMEA, sieht die

Lebensqualität als wichtigen Parameter für die Beurteilung der Arzneimittelwirksamkeit an. Daher sollte die Lebensqualität als primärer Endpunkt in zukünftigen klinischen Prüfungen erfasst werden. In der Praxis spielen die genannten Scores nur eine untergeordnete Rolle, da praktisch alle zu komplex sind, um in den Praxisalltag integriert werden zu können.

Exazerbationsraten

Zur Definition der COPD-Exazerbation werden einerseits klinische Symptome herangezogen, wie Zunahme von Husten, Sputum und Dyspnoe, andererseits bezieht man sich auf Ereignisse, wie die Änderung der Medikation oder den Besuch beim Arzt. Bisher fehlt ein Konsens darüber, ob eine Exazerbation mehr Ereignis- oder mehr Symptom-orientiert zu verstehen ist. Der Patient nimmt eine Exazerbation nicht immer wahr. Dies ist aber die Voraussetzung dafür, dass seine Behandlung intensiviert werden kann. Nicht registrierte/wahrgenommene Exazerbationen waren in einer aktuellen Untersuchung genauso häufig wie registrierte [42]. Hier könnte ein Patiententagebuch helfen, die Symptome genauer zu erfassen. Für die Festlegung der Therapie spielt der Schweregrad einer Exazerbation eine wichtige Rolle, wie er z. B. von Burge [43] definiert wurde. Wie eine Auswertung von 22 Studien mit mehr als 17 000 Patienten zeigte, bestehen bezüglich der statistischen Auswertung von Studienergebnissen zahlreiche Probleme [44]. Dazu gehört, dass Patienten nicht vollständig analysiert werden, die eine Studie vorzeitig beendet haben.

Häufigkeit und Qualität von Exazerbationen haben einen gesicherten Einfluss auf die Mortalität der COPD. Sie sind mit einem schlechteren BODE-Index assoziiert [45] und beeinflussen signifikant das Überleben [46]. Risikofaktoren für Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen bei Männern mit COPD wurden von Niewoehner u. Mitarb. prospektiv untersucht [47]. Höheres Alter, niedrige FEV₁ und Klinikbehandlung im letzten Jahr waren mit beiden Ereignissen assoziiert. Produktiver Husten, Antibiotika- oder Steroidtherapie waren Risikofaktoren für Exazerbationen, während kardiovaskuläre Erkrankungen oder Notfallbesuche beim Arzt Prädiktoren für eine Hospitalisierung waren. Die multivariate statistische Analyse mündete in der Berechnung eines Risikoscores für eine Exazerbation in den kommenden 6 Monaten (7 Kriterien, maximal 500 Punkte). Für spezielle Fragen mag es sinnvoll sein, diese Punktzahl zu ermitteln. Medikamente der COPD-Dauertherapie können die Häufigkeit von Exazerbationen verringern. Für Tiotropium ergaben sich Reduktionen der Exazerbationsraten, bei allerdings unterschiedlichen Definitionen, über 6–12 Monate um 19–52%.

Mortalität

Angaben zur Mortalität in der Literatur sind nicht immer eindeutig zu interpretieren, da die Datenerfassung auf subjektiven Einschätzungen der bescheinigenden Ärzte beruht. In der BRD lag im Jahr 1999 das mediane Sterbealter von Männern mit COPD bei 76,3 Jahren und war damit 3 Jahre höher als bei der übrigen männlichen Bevölkerung. Dies darf nicht dahingehend fehlinterpretiert werden, dass die COPD einen Schutzfaktor darstellt. Denn nach neueren Untersuchungen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit erheblich, wenn eine COPD vorliegt, und insbesondere Frauen mit COPD sterben deutlich früher [48]. Vielmehr ist die Kodierung der Mortalitätsursache häufig ungenau. In Totenscheinen aus England und Wales wurde die COPD nur halb so häufig als primäre Todesursache genannt wie als weitere Diagnose [49]. Nach der dänischen Kohortenstudie star-

ben 45% der COPD-Patienten an der COPD, 22% an kardiovaskulären Erkrankungen und 11% an einem Bronchialkarzinom [50]. Bei einem relevanten Anteil von 26% der Patienten war die Todesursache unbekannt, besonders dann, wenn der Tod im Schlaf eintrat [51]. Pneumonien bzw. pulmonale Infektionen machen etwa 10% der Todesursachen bei COPD aus, vor allem bei schwerer COPD. Weitere wichtige Todesursachen sind Lungenembolie und Diabetes mellitus [52]. Ein Teil der Komorbidität lässt sich durch Alter und Tabakrauchen erklären.

Ebenfalls schwierig zu interpretieren ist der Zusammenhang zwischen Pharmakotherapie und COPD-Morbidität. So war in einer epidemiologischen Studie das Risiko für eine Hospitalisation signifikant höher, wenn Patienten medikamentös behandelt worden waren [53]. Hier kann man die Pharmakotherapie als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung auffassen. Inhalative Steroide reduzierten bei COPD nach einer post hoc Analyse von Sin [54] Todesfälle an kardiovaskulären oder malignen Erkrankungen. In einer 3-jährigen Studie war die All Cause Mortality unter inhalativen Steroiden allerdings leicht erhöht [55]. Nach Tiotropium ergab sich ein geringeres relatives Risiko, an kardiovaskulären oder pulmonalen Ursachen oder an einer Pneumonie zu versterben [56]. Generell sollten bei der COPD keine Medikamente verordnet werden, die für die Komorbidität ungünstig sind.

Konsequenzen der systemischen Effekte der COPD

In den letzten Jahren wurde die COPD als Systemerkrankung begriffen. Mit dem Ziel, einen integrativen Parameter zu entwickeln, entstand der BODE-Index mit den Kriterien Body Mass-Index, Obstruktion, Dyspnoe und Belastbarkeit [57]. Er eignete sich besser als die FEV₁ oder der Quotient IC/TLC zur Vorhersage der Mortalität [58].

In der TORCH-Studie waren nur 36% der Todesfälle durch eine pulmonale Erkrankung bedingt, während Herzerkrankungen (27%) und Tumoren (22%) weitere wichtige Todesursachen waren [55].

Umgekehrt beeinflusst die Komorbidität COPD den Verlauf anderer Erkrankungen erheblich: alle wichtigen Krankheiten, die zur Hospitalisation führen, sind ernster zu nehmen, wenn der Patient gleichzeitig eine COPD hat [59]. Eine aktuelle Analyse zum Zusammenhang zwischen Raucherstatus, kardiovaskulärer Mortalität und FEV₁ ergab zwar bei Rauchern in jeder FEV₁-Schweregrad-Gruppe ein erhöhtes Risiko [60]. Jedoch hatten Nichtraucher mit einer FEV₁ unter 80% des Solls ein größeres Risiko als Raucher mit normaler FEV₁. Demnach ist die FEV₁ als Marker für die globale Mortalität anzusehen.

Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert bei COPD sowohl die Hospitalisationsrate als auch die Mortalität [61]. Um das Ausmaß der körperlichen Aktivität als globalen Parameter genauer zu evaluieren, erfasste eine Studie aus Großhansdorf mithilfe des SenseWea® Pro Armbands die Zeit körperlicher Aktivität, die Schrittzahl und den Energieverbrauch [62]. Sowohl die Schrittzahl als auch die Dauer der täglichen Bewegungsaktivität verringerten sich mit zunehmendem GOLD-Schweregrad. Patienten mit Zeichen der systemischen Entzündung (Fibrinogen >436 mg/dl) hatten in den jeweiligen GOLD-Stadien eine geringere körperliche Aktivität als solche mit normalen Werten. Ähnlich war die Situation bei Patienten mit Hinweis auf linksventrikuläre Dysfunktion (NT-pro-BNP >67,3 pg/ml). Um Patienten zu vermehrter körperlicher Aktivität zu ermuntern, reichen relativ einfache Interventionen aus, wie regelmäßige Telefonanrufe beim Patienten zu Haus [63].

Welche Parameter werden von den aktuellen COPD-Leitlinien besonders berücksichtigt?

Als aktuelle Leitlinien sind von besonderer Bedeutung 1. die GOLD-Leitlinie [5], 2. die COPD-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [64] und 3. die Nationale Versorgungsleitlinie COPD [65]. Für die Diagnosestellung und zur Einschätzung des Schweregrades der stabilen COPD verwenden alle Leitlinien die (postbronchodilatatorische) FEV₁ bzw. die Relation FEV₁/VC. Die DGP-Leitlinie berücksichtigt außerdem das Emphysem mit den Kenngrößen FRC und CO-Diffusionskapazität D_{L,CO}.

Für den Wirksamkeitsnachweis bestimmter Therapieoptionen eignen sich u. a. die Parameter FEV₁, Überblähung, Dyspnoe, Lebensqualität oder Häufigkeit von Exazerbationen. Nicht nur durch Medikamente, sondern auch durch pulmonale Rehabilitation lassen sich diesbezüglich Verbesserungen erreichen. Gute Effekte zeigten sich auch durch Kombination verschiedener Therapieoptionen, wie körperliches Training plus Tiotropium-Medikation [66].

Die an den Schweregrad der COPD angepasste Therapie unterscheidet sich kaum zwischen den Leitlinien. Lang wirksame Bronchodilatoren und Rehabilitation werden ab Grad II empfohlen, inhalative Steroide bei wiederkehrenden Exazerbationen ab Grad III, und bei sehr schwerer COPD (Schweregrad IV) kommen Langzeitsauerstofftherapie und chirurgische Eingriffe in Betracht. Exazerbationen sind charakterisiert durch vermehrte Symptome und auffällige Blutgase. Die Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung wird an den Blutgasen festgemacht (pH < 7,35, PaCO₂ > 45 oder 50 mmHg).

Unter suffizienter medikamentöser Dauertherapie der COPD konnten respiratorische Exazerbationen um 20–30% reduziert werden [67]. Eine strukturierte Patientenschulung zeigte diesbezüglich ebenfalls gute Effekte [68].

Leitlinien sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Sie müssen den regionalen Gegebenheiten angepasst und in die Alltagsarbeit implementiert werden. Die Versorgungsforschung sollte Qualitätsindikatoren definieren und nachweisen, dass sich die Patientengesundheit durch Anwendung von Leitlinien verbessern lässt.

Beurteilungs- und Prognosekriterien: Was ist in der Praxis machbar?

Die Mehrzahl der COPD-Patienten wird vom Hausarzt behandelt: In den Niederlanden waren es 1996 85% [69]. Patienten mit COPD werden häufig falsch oder gar nicht diagnostiziert. Hausärzte und Pneumologen unterscheiden sich darin, welche diagnostischen Kriterien sie benutzen [70]. Pneumologen verlassen sich mehr auf die Lungenfunktion, während Hausärzte in stärkerem Maße die klinischen Symptome heranziehen. Die FEV₁ ist wichtig für Diagnosestellung, Schweregradeinteilung und Prognoseeinschätzung. Die Überlebensrate ließ sich mit dem 5-Punkte-MRC-Dyspnoe-Score besser vorhersagen als mit der FEV₁ [71]. Die Borg-Skala mit 10 Punkten hatte eine noch bessere Sensitivität als der MRC-Score [72].

Der 6-Minuten-Gehtest, ein Bestandteil des aktuell favorisierten BODE-Index, ist im niedergelassenen Bereich nur begrenzt durchführbar. Es fehlt meist an Platz, das Personal muss gut geschult sein und den Patienten fortlaufend ansprechen. Bei wie-

derholter Durchführung zeigt sich ein Lerneffekt, der einer Gehstrecke von 50–80 m entsprechen kann [73].

Bei Patienten mit schwerer COPD ist ein erniedrigter Body Mass-Index (unter 20 kg/m²) ein signifikanter Risikofaktor für die Letalität [74]. Ein erhöhtes C-reaktives Protein im Serum findet man häufig auch in der stabilen Krankheitsphase, und es ist mit einer höheren Mortalität assoziiert [75]. Fragebogen zur Lebensqualität wie SF-36 oder SGRQ verursachen einen Zeitaufwand von 10–30 Minuten, bis der Patient sie ausgefüllt hat. Dies ist in der Arztpraxis zwar im Rahmen von Studien akzeptabel, nicht jedoch in der Routineversorgung.

Bei akuter Exazerbation hat sich die optische Kontrolle des Sputums auf Purulenz zu 94% als sensitiv und in 77% als spezifisch für das Vorliegen einer bakteriellen Ursache erwiesen [76].

Diskussion

Es gibt eine Reihe neuer Publikationen zur Frage, welche Outcome-Parameter am besten für COPD-Studien geeignet sind. Vestbo u. Mitarb. [77] haben in 2008 das Protokoll der ECLIPSE-Studie zur Identifikation von prädiktiven Surrogatparametern bei COPD veröffentlicht und stellten fest, dass die FEV₁ der am besten dokumentierte Beurteilungsparameter ist. In der ECLIPSE-Studie werden zahlreiche weitere Parameter über 3 Jahre auf ihre Eignung als prädiktive Surrogatparameter untersucht, da die Aussagekraft der FEV₁ im Hinblick auf die Prognose und die Differenzierung unterschiedlicher Formen der COPD begrenzt ist.

Gillissen u. Mitarb. [2] haben dargestellt, welche Schwellenwerte für die Bewertung unterschiedlicher Parameter bei COPD notwendig sind, um als Erfolgsparameter einer Intervention gelten zu können. Als geeignete Parameter werden benannt: FEV₁, submaximaler Belastungstest, 6-Minuten-Gehtest, Transition-Dyspnoe-Index (TDI), Borg-Skala, Visual Analog-Skala, St. George's Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Quality of well-being-Skala und Exazerbationen.

Die umfassendste Darstellung der Outcome-Parameter bei COPD-Studien der ATS/ERS-Task Force [3] gelangt ebenfalls zu dem Schluss, dass Veränderungen der FEV₁ nicht gleichbedeutend sind mit Änderungen von Dyspnoe, Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität. Empfohlen wird neben der Bestimmung der FEV₁ die Messung weiterer Funktionsparameter, wie FVC, IC/TLC und die Erfassung von Dyspnoe, Gesundheitszustand, Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit. Häufigkeit und Schweregrad von Exazerbationen werden als weitere wichtige COPD-Parameter bewertet. Mortalität, Dyspnoe und Lebensqualität werden als die bedeutendsten und belastbarsten Outcome-Parameter bezeichnet.

Schlussfolgerungen

Diese neueren Ansätze zeigen, dass bisher keine abschließende Antwort darauf gegeben werden kann, welcher einzelne Parameter als Studienendpunkt für eine globale Bewertung von Therapieeffekten bei COPD besonders geeignet ist. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich zwar eine Reihe geeigneter Variablen für die Beurteilung der COPD, jedoch wurde bisher kein Parameter so gut evaluiert, dass er als Ersatz für die FEV₁ als Standardparameter für die Beurteilung und Prognose der COPD dienen könnte.

Institute

- ¹ Ehem. Direktor der Klinik Schillerhöhe, Gerlingen/Stuttgart
- ² Robert Koch-Klinik, Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg, Leipzig
- ³ Klinik für Pneumologie und Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheld
- ⁴ Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf, Lehrstuhl für Innere Medizin-Pneumologie, Großhansdorf, Universität zu Lübeck
- ⁵ Praxis Remscheid
- ⁶ Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein/Hessen
- ⁷ Klinik Donaustauf, Universität Regensburg
- ⁸ Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Medizinische Klinik III – Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Bochum
- ⁹ Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Hannover
- ¹⁰ Ruhrlandklinik Essen
- ¹¹ Krankenhaus Bethanien Moers, Med. Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin
- ¹² Abt. Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ¹³ Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth

Literatur

- 1 Gross NJ. Outcome measurements in COPD, are we schizophrenic? *Chest* 2003; 123: 1325–1327
- 2 Gillissen A, Buhl R, Kardos P et al. Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): "Minimal Clinically Important Difference". *Pneumologie* 2008; 62: 149–157
- 3 Cazzola M, MacNee W, Martinez F-J et al. ATS/ERS Task Force on outcome of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416–468
- 4 Franciosi LG, Page CP, Celli BR et al. Marker of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 189–199
- 5 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555
- 6 Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268–273
- 7 Calverley PM, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659–664
- 8 Vandevorde J, Verbanck S, Schuermans D et al. Forced vital capacity and forced expiratory volumen in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 391–395
- 9 Taube C, Holz O, Mücke M et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1810–1815
- 10 Cerveri I, Dore R, Corsico A et al. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004; 125: 1714–1718
- 11 Mohsenifar Z, Lee SM, Diaz P et al. Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a predictor of PaO₂, maximum work rate, and walking distance in patients with emphysema. *Chest* 2003; 123: 1394–1400
- 12 Adams AB, Bakar N, Marini JJ. Static and dynamic pressure-volume curves reflect different aspects of respiratory system mechanics in experimental acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2001; 46: 686–693
- 13 O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840
- 14 Lane DJ, Howell JB, Giblin B. Relation between airways obstruction and CO₂ tension in chronic obstructive airways disease. *Br Med J* 1968; 3 (5620): 707–709
- 15 Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649–655
- 16 Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1897–1901
- 17 Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *AJRCCM* 2003; 167: 544–549
- 18 Palange P, Antonucci R, Valli G. Exercise testing in the prognostic evaluation of patients with lung and heart diseases. In: Ward SA, Palange P (eds). *Clinical exercise testing*. *Eur Respir Mon* 2007; 40: 195–207
- 19 Bernard S, LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629–634
- 20 Ottenheim CA, Heunks LM, Sieck GC et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 200–205
- 21 Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S
- 22 Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536
- 23 Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224
- 24 Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 250–253
- 25 Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164
- 26 Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H et al. Cardiopulmonary Exercise Test Characteristics in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associated Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2007 Oct 25; [Epub ahead of print]
- 27 DeMarco FJ Jr, Wynne JW, Block AJ et al. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "Blue and Bloated" syndrome. *Chest* 1981; 79: 621–625
- 28 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and Sleep-disordered Breathing in Adults with Predominantly Mild Obstructive Airway Disease. *AJRCCM* 2003; 167: 7–14
- 29 McNicholas WT, Calverley PMA, Lee A et al. Tiotropium Sleep Study in COPD Investigators. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 825–831
- 30 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 Mar 19–25; 365 (9464): 1046–1053
- 31 Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2007; 16: 128–134
- 32 Taube C, Lehnigk B, Paasch K et al. Factor analysis of changes in dyspnoea and lung function parameters after bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216–220
- 33 Schlecht NF, Schwartzman K, Bourbeau J. Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2005; 2: 183–191
- 34 Vincken W, Noord JA van, Greefhorst APM et al. Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–216
- 35 Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217–224
- 36 O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86–294
- 37 Hodder RV, White RJ, Menjoge SS et al. Effectiveness of Tiotropium or Salmeterol in COPD patients receiving inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A228
- 38 Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 398–404
- 39 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919
- 40 Jones PW, Edin HM, Anderson J. Salmeterol/Fluticasone propionate combination improves health status in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A111
- 41 Aaron SD, Vandenneen KL, Fergusson D et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for

- treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545–555
- 42 Vijayarathna K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; 133: 34–41
 - 43 Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21: 46s–53s
 - 44 Aaron SD, Fergusson D, Marks GB et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Counting, analyzing and reporting exacerbations of COPD in randomized, controlled trials. *Thorax* 2008; 63: 122–128
 - 45 Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696–704
 - 46 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez PR et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931
 - 47 Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131: 20–28
 - 48 Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 891–895
 - 49 Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–814
 - 50 Ringbaek T, Viskum K. Is there any association between inhaled ipratropium and mortality in patients with COPD and asthma? *Respir Med* 2003; 97: 264–272
 - 51 Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43–47
 - 52 Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 16 (7): 109
 - 53 Curkendall SM, Lanes S, de Luise C et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 803–813
 - 54 Sin DD, Wu L, Anderson J et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997
 - 55 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789
 - 56 Kesten S, Jara M, Wentworth C et al. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 13: 1695–1703
 - 57 Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012
 - 58 Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–597
 - 59 Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–2011
 - 60 Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J* 2007; 30: 616–622
 - 61 García-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772–778
 - 62 Watz H, Waschki B, Boehme C et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 743–745
 - 63ewel AR, Gellermann I, Schwertfeger I et al. Intervention by phone calls raises domiciliary activity and exercise capacity in patients with severe COPD. *Respir Med* 2008; 102: 20–26
 - 64 Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: e1–e40
 - 65 Nationale Versorgungsleitlinie COPD NVL Deutscher Ärzte-Verlag, 2007
 - 66 Casaburi R, Kufkafka D, Cooper CB et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809–817
 - 67 Decramer M, Gosselink R, Bartsch P et al. Effect of treatments on the progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11–12 March 2004. *Thorax* 2005; 60: 343–349
 - 68 Dhein Y, Birkenmaier A, Otte B et al. Evaluation of a structured education programme (AFBE) for patients with mild to moderate COPD under outpatient conditions. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A420
 - 69 Tirimanna PR, Den Otter JJ, Van Schayck CP et al. Evaluation of the suitability of weekly peak expiratory flow rate measurements in monitoring annual decline in lung function among patients with asthma and chronic bronchitis. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 15–18
 - 70 Glaab T, Banik N, Rutschmann OT et al. National survey of guideline-compliant COPD management among pneumologists and primary care physicians. *COPD* 2006; 3: 141–148
 - 71 Nishimura K, Izumi T, Tsukino M et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440
 - 72 Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ et al. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825–828
 - 73 Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919–923
 - 74 Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856–1861
 - 75 Man SF, Connett JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–853
 - 76 Stockley RA. New approaches to the management of COPD. *Chest* 2000; 117: 585–625
 - 77 Vestbo J, Anderson W, Coxson HO et al. ECLIPSE investigators. *Eur Respir J* 2008; 31: 869–873