

COPD und Begleiterkrankungen

Ergebnisse des Expertentreffens Luftschlösser 2008

Tremsbüttel, 28. – 29. November 2008

Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

COPD and Concomitant Diseases

Autoren

R. Dierkesmann¹, A. Gillissen², T. Köhnlein³, J. Lorenz⁴, H. Magnussen⁵, H. Morr⁶, M. Pfeifer⁷, G. Schultze-Werninghaus⁸, G. Steinkamp⁹, C. Taube¹⁰, H. Teschler¹¹, C. Vogelmeier¹², H. Worth¹³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 17. 6. 2009

akzeptiert 22. 6. 2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214943

Pneumologie 2009; 63:

526–537 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. 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-werninghaus@

bergmannsheil.de

Einleitung



„Outcomes we did not anticipate“ – Mit dieser Bewertung fassten Calverley und Rennard 2007 die unerwarteten Resultate umfangreicher neuerer Studien zur COPD zusammen [1]. Zu diesen unerwarteten Resultaten gehörten nicht nur die begrenzte Nützlichkeit von Reversibilitätstests, die Häufigkeit von Pneumonien unter inhalativen Glukokortikosteroiden und die Erkenntnis, dass Studienteilnehmer nicht unbedingt repräsentativ für das Krankheitsbild der COPD sind. Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, wie der koronaren Herzkrankheit, der Linksherzinsuffizienz oder Krebsleiden, werden meistens aus klinischen COPD-Studien ausgeschlossen. Diese Erkrankungen sind bei COPD jedoch für die Prognose mitentscheidend [2]. Auch in Studien, in denen Komorbiditäten nicht ausgeschlossen wurden, weil bei diesen keine rasche Mortalität angenommen wurde [3,4], verstarben mehr als 25% der Studienteilnehmer an kardiovaskulären Ursachen und 20% an Tumoren, davon die Hälfte an Lungenkrebs. Obwohl die gemeinsame Noxe, das Zigarettenrauchen, eine naheliegende Erklärung dieser Assoziationen ist, stellt die COPD offenbar ein zusätzliches Risiko dar.

Für zukünftige COPD-Studien ist daher der Parameter „Tod durch alle Ursachen“ (all-cause mortality) als primärer Endpunkt besonders geeignet. Die COPD muss in Studien als Erkrankung mit gewichtigen Komorbiditäten betrachtet werden, die für den Verlauf und die Prognose mitentscheidend sind. Es ist die besonders bedeutsame Erkenntnis der Datenlage, dass Studien ohne den Einschluss von Patienten mit Komorbiditäten als Studien bei nicht-repräsentativen Subgruppen zu bewerten sind.

Das Thema COPD und Begleiterkrankungen wurde daher von einer Expertengruppe am 28. und 29.11.2008 erörtert, mit dem Ziel, die Bedeutung der komplexen gesundheitlichen Situation von

Patienten mit COPD zu analysieren. Dieser Beitrag stellt die Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse dar.

Progression und Mortalität der COPD



Die COPD beginnt zu einem nicht klar erkennbaren Zeitpunkt im Erwachsenenalter und wird meist erst Jahre später diagnostiziert. Die Erkrankung ist lebensbegleitend und progredient. In welcher Geschwindigkeit die COPD fortschreitet und ob die Progression stufenweise oder linear verläuft, wurde bisher nur für einzelne Parameter beschrieben.

Parameter für die Erfassung der Progression wurden in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst [5]. Symptome des Patienten ebenso wie seine Lebensqualität können mit Fragebögen eruiert werden. Als physiologische Marker kommen Lungenfunktionsparameter, bildgebende Verfahren oder Belastungstests infrage. Von den biologischen Markern sind vor allem Entzündungsparameter zu nennen (im Serum ebenso wie im Atemexhalat), aber auch Parameter, die das Proteasen-Antiproteasen-System beschreiben.

Lungenfunktion

Die klassische Arbeit von Fletcher aus dem Jahr 1977 zeigt den Verlauf der COPD bei Rauchern, Exrauchern und Nichtraucherern über einen Altersbereich zwischen 25 und 80 Jahren anhand der FEV₁[6]. Die Einsekundenkapazität gilt als objektiver Index der Atemwegobstruktion und sie war namensgebend für den Begriff der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Die FEV₁ ist nicht nur bei COPD, sondern auch in der Gesamtpopulation ein Prädiktor für Mortalität, insbesondere für die kardiovaskuläre Letalität.

Die Überblähung, ausgedrückt als Quotient IC/TLC, erwies sich ebenfalls als prognostisch relevant. Lag dieser Quotient unter 25%, hatten

COPD-Patienten eine signifikant erhöhte Mortalität aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz ebenso wie eine erhöhte Gesamtmortalität [7].

Zahl der Exazerbationen

Die Zahl der respiratorischen Exazerbationen gilt bei COPD als Indikator für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Drei oder mehr schwere Exazerbationen während eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren waren mit einer signifikant geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert, denn im Vergleich zu $\frac{3}{4}$ der Patienten ohne Exazerbation waren weniger als $\frac{1}{3}$ dieser Patienten 60 Monate nach Studienbeginn noch am Leben [8].

Okklusion der kleinen Atemwege

Als neuer Ansatz wurden in der NETT-Studie mikroskopische Veränderungen im Lungengewebe als Verlaufskriterien evaluiert, und zwar das Ausmaß der Okklusion der kleinen Atemwege durch Schleim oder Exsudat. Tatsächlich zeigte sich ein deutlich verkürztes Überleben bei den Patienten mit der stärksten Beeinträchtigung in den kleinen Atemwegen im Vergleich zu Patienten ohne wesentliche Okklusion [9].

6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest differenziert gut hinsichtlich des Mortalitätsrisikos. Patienten mit einer reduzierten Gehstrecke unter 200 m beziehungsweise unter 100 m wiesen eine 2-Jahres-Mortalität von 60% beziehungsweise 85% auf [10]. Bei mehr als 400 m Gehstrecke war die Mortalität dagegen mit etwa 15% deutlich geringer. Eine besonders hohe Mortalität wurde bei Patienten mit gleichzeitiger Desaturation beobachtet [11].

BODE-Index

Der BODE-Index setzt sich zusammen aus BMI, FEV₁, Dyspnoe (MMRC) und 6-Minuten-Gehtest. Er korreliert besser mit der Überlebenszeit als die einzelnen Parameter. Drei Jahre nach Randomisierung waren 50% der Patienten verstorben, deren BODE-Index zwischen 7 und 10 Punkten gelegen hatte, während bei Patienten mit 0 bis 2 Punkten die mittlere Überlebenszeit mit gut 7 Jahren deutlich länger war [12]. Auch in der Kohorte von Celli eignete sich der Bode-Index zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit [13]. In einer Modifikation des BODE-Index wurde der 6-Minuten-Gehtest durch die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ersetzt [14]. Mit beiden Verfahren kam man zu vergleichbar guten Abschätzungen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Da der 6-Minuten-Gehtest einfacher durchzuführen ist, sollte der klassische BODE-Index beibehalten werden.

Lebensqualität

Legt man den St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als Verlaufskriterium zugrunde, so zeigte sich im National Emphysema Treatment Trial (NETT) über drei Jahre eine allmähliche Verschlechterung der Lebensqualität (Anstieg des SGRQ-Scores um durchschnittlich 4,6 Punkte) [15].

Bildgebende Verfahren

Bei Patienten mit α -1-Antitrypsin-Mangel wurde kürzlich der Nutzen bildgebender Verfahren zum Erfassen der Krankheitsprogression evaluiert. In der EXACTLE-Studie wurde die Gewebedichte mithilfe von hochauflösenden thorakalen CT gemessen [16]. In dieser Proof-of-principle Studie ließ sich mithilfe der Densitometrie eine allmähliche Zunahme des Emphysems über

2 Jahre darstellen. Patienten, die mit α -1-Antitrypsin behandelt worden waren, zeigten eine langsamere Zunahme des Emphysems als Placebo-Patienten [17].

Rauchen und Raucherentwöhnung

In der Lung Health Study erwies sich Rauchen als wesentlicher Einflussfaktor für einen stärkeren Abfall der postbronchodilatatorischen FEV₁ [18]. Umgekehrt führt die Raucherentwöhnung zu einer Verbesserung der FEV₁: ein Jahr nach dem Rauchstopp hatte sich die FEV₁ von Exrauchern um durchschnittlich 2% bzw. um 47 ml verbessert [19]. Um eine Verbesserung der Überlebensrate zu erreichen, muss die Zahl der täglich gerauchten Zigaretten um mehr als 85% reduziert werden [20, 21].

Fazit

Zusammengefasst lässt sich die Progression der COPD durch einzelne Surrogatmarker beschreiben. Es fehlt ein integrativer Indikator zur Verlaufsbestimmung der Erkrankung. Eine gute Differenzierung der verschiedenen Phänotypen der COPD hinsichtlich der Prognose ist bisher nicht möglich. Ob die von den National Institutes of Health angestrebte Genotypisierung klinisch verwertbare Resultate liefern wird, muss abgewartet werden.

COPD und metabolisches Syndrom

Diabetes mellitus

Raucher haben ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus. Mit zunehmender Zahl der Packungsjahre steigt das Risiko an und ist viermal so hoch wie bei Nichtrauchern, wenn mehr als 40 Packungsjahre erreicht sind [22]. COPD-Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation hospitalisiert waren, hatten eine signifikant höhere Mortalität, wenn sie hyperglykämisch waren [23]. Außerdem hatten Diabetiker in einer australischen Longitudinalstudie, die 120 000 Menschen erfasste, einen stärkeren jährlichen Abfall der forcierten Vitalkapazität [24].

Schnarchen und obstruktive Schlafapnoe

Forscher aus Korea überprüften in einer epidemiologischen Studie die Assoziation von Schnarchen und chronischer Bronchitis [25]. Personen, die in 6 bis 7 Nächten pro Woche schnarchten, hatten gegenüber nicht-schnarchenden Studienteilnehmern ein 1,8-fach erhöhtes Risiko, an chronischer Bronchitis zu erkranken. Noch höher war das Risiko, wenn gleichzeitig geraucht wurde. Diese Assoziation wird unter anderem damit erklärt, dass Schnarchen zu einer turbulenten Luftströmung und einer Sogwirkung auf den Flüssigkeitsfilm in den oberen Atemwegen führt. Auf diese Weise gelangt oropharyngeales Material in die tieferen Atemwege. Bei COPD-Patienten vom Typ Blue Bloater kommt es während des REM-Schlafs häufig zu einer Hypoventilation, und hyperkapnische Patienten sterben häufiger während der Nacht als am Tag [26].

OSA und Insulinresistenz

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben signifikant häufiger eine Insulinresistenz [27]. In der Sleep Health Study wurden 2656 Männer und Frauen longitudinal über fünf Jahre untersucht [28]. Personen mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe wiesen dabei zwei- bis dreimal häufiger eine Insulinresistenz auf. Damit assoziiert war eine repetitive nächtliche Hypoxämie. Vor 10 Jahren wurde der Begriff des „Syndrom Z“ geprägt. Es beschreibt die Kombination aus metabolischem Syndrom und obstruktiver

Schlafapnoe. Seither sind zu diesem Themenkomplex mehr als 250 Originalarbeiten erschienen. Aktuell wird die Schlafapnoe als Manifestation des metabolischen Syndroms diskutiert, doch fehlen klare Beweise für diese Annahme nach wie vor [29].

Übergewicht

In einer französischen Studie wurden normalgewichtige und übergewichtige COPD-Patienten miteinander verglichen [30]. Normalgewichtige waren häufiger in einem fortgeschrittenen GOLD-Stadium, und sie wiesen sowohl eine stärkere Obstruktion als auch ein ausgeprägteres Emphysem auf als übergewichtige Patienten. Übergewichtige COPD-Patienten hatten signifikant höhere Insulin-Konzentrationen im Blut, waren häufiger insulinresistent und ihre Entzündungsparameter (CRP, TNF alfa, Interleukin-6) waren durchschnittlich höher als bei Normalgewichtigen. Signifikante Unterschiede bestanden auch bei den Konzentrationen von Adiponektin und Leptin im Sinne eines bei Übergewicht erhöhten Risikos für einen Diabetes mellitus.

Metabolisches Syndrom bei deutschen COPD-Patienten

Die Internationale Diabetesgesellschaft definierte das metabolische Syndrom als Vorhandensein einer zentralen Adipositas, kombiniert mit mindestens zwei der vier folgenden Faktoren: erhöhte Triglyzeride, reduziertes HDL-Cholesterin, erhöhter Blutdruck und erhöhte Nüchtern-Glukose-Konzentration. Nach dieser Definition hatten zwischen 38% und 50% der Großhansdorfer COPD-Patienten gleichzeitig ein metabolisches Syndrom, und zwar unabhängig vom GOLD-Schweregrad (Watz et al., eingereicht). Das hoch sensitive CRP war durchschnittlich höher, wenn gleichzeitig ein metabolisches Syndrom vorlag (z. B. Patienten im GOLD Stadium III: 6 vs. 3,5 mg/l). Ähnliches galt für das Interleukin-6. Patienten mit metabolischem Syndrom waren körperlich weniger aktiv als vergleichbar kranke COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom.

Praktische Konsequenzen

Bei Patienten mit COPD sollten systemische Steroide angesichts des damit verbundenen Diabetes-Risikos zurückhaltend verordnet werden. In der Exazerbation sollte die Blutzuckereinstellung optimiert werden. Patienten vom Phänotyp Blue Bloater sollten großzügig eine Pulsoximetrie oder eine Polygraphie im Schlaf erhalten.

Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität ist wichtig für die Erhaltung der Gesundheit. In der Women Health Studie hatten Frauen, die pro Woche mindestens 1500 kcal mit körperlicher Aktivität verbrauchten, 59% weniger kardiovaskuläre Ereignisse als Frauen mit weniger als 200 kcal Aktivität pro Woche [31]. Bei Patienten mit COPD reduzierte die regelmäßige körperliche Aktivität die Zahl der Krankenhausaufenthalte und verlängerte die Überlebenszeit [32]. Aktive Raucher hatten ein wesentlich geringeres Risiko, an einer COPD zu erkranken, wenn sie körperlich sehr aktiv waren (relatives Risiko im Vergleich zu geringer Aktivität: 0,77) [33]. Außerdem blieb ihre Lungenfunktion stabil, während Raucher mit geringer körperlicher Aktivität einen jährlichen Abfall der FEV₁ um 20 ml erfuhren.

Objektivierung der körperlichen Aktivität

Bei der Messung der körperlichen Aktivität wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Mit dem SenseWear® Armband können gleichzeitig verschiedene Parameter erfasst und berechnet werden: die Schrittzahl, der Energieverbrauch und die Dauer der körperlichen Aktivität. Die Messergebnisse korrelieren gut mit dem Goldstandard, der „Doubly labelled water“-Methode. Bei der Auswertung wird auch das metabolische Äquivalent (MET) berechnet. Es ist definiert als 1 kcal pro kg Körpergewicht pro Stunde bzw. der Verbrauch von 3,5 ml Sauerstoff pro kg Körpergewicht pro Minute. Beim Schlafen werden 0,9 MET verbraucht, bei Alltagsaktivitäten wie Waschen oder Anziehen 2 MET, während zügiges Gehen oder Fußballspielen 3 bzw. 8 MET verbraucht [34].

Körperliche Aktivität von COPD-Patienten

In Großhansdorf hat man Erfahrungen mit dem SenseWear® bei mehr als 200 COPD-Patienten aller Schweregrade dokumentiert. Patienten trugen das Armband für 23,5 Stunden am Tag und legten es nur beim Duschen ab. Angesichts des unterschiedlichen Tagesablaufs während der Woche und am Wochenende muss das Armband bei chronischer Bronchitis oder im COPD-Stadium GOLD I über 5 Tage getragen werden, um reproduzierbare Ergebnisse zu liefern [35]. Bei fortgeschrittener COPD reicht eine kürzere Tragezeit aus.

Nach Empfehlungen der WHO sollte jeder Mensch pro Tag 10 000 Schritte zurücklegen. Diese Vorgabe wurde von Patienten mit chronischer Bronchitis annähernd erreicht, während COPD-Patienten im GOLD Stadium III und IV nur rund 5000 beziehungsweise 3000 Schritte pro Tag zurücklegten [35]. Während der Nacht hatten Patienten mit fortgeschrittener COPD einen höheren Energieverbrauch als leichter Betroffene (circa 1 versus 0,9 kcal/kg/h im GOLD Stadium III versus I). Dies weist auf die erhebliche Arbeit hin, die im späten Krankheitsstadium für das Atmen geleistet werden muss. Wenn die mit dem SenseWear® dokumentierte körperliche Aktivität mit den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests verglichen wurde, ergab sich eine signifikante nichtlineare Korrelation. Die Schrittzahl der COPD-Patienten war früher eingeschränkt als ihre Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest [35].

Untersucht wurde auch die Beziehung zwischen extrapulmonalen Erscheinungen der COPD und körperlicher Aktivität. Bei reduzierter täglicher Schrittzahl hatten Patienten im Stadium GOLD III und IV geringere Konzentrationen von Fibrinogen im Plasma [36]. Die Echokardiographie zeigte Unterschiede der Füllungszeit des linken Ventrikels in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Eine multivariate Analyse ergab, dass die extrapulmonalen Effekte der COPD auf die körperliche Aktivität zu zwei Dritteln durch das GOLD-Stadium und zu einem Drittel durch Inflammation und kardiovaskuläre Veränderungen bestimmt wurden.

Immobilität und Muskulatur

Mit zunehmendem Schweregrad der Lungenerkrankung verringert sich die körperliche Aktivität von Patienten mit COPD [37]. Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit ist ein relativ spätes Phänomen im Krankheitsverlauf und sie manifestiert sich erst dann, wenn ein deutlicher pulmonaler Funktionsverlust eingetreten ist [38]. Dabei ist die Bedeutung der peripheren Muskulatur für die Belastbarkeit des COPD-Patienten in den letzten Jahren mehr in den Fokus des klinischen, aber auch des wissen-

schaftlichen Interesses gerückt. Insbesondere die Erfolge der Trainingstherapie haben die Frage aufkommen lassen, welche Faktoren zur muskulären Schwäche des COPD-Patienten führen: Ist sie Folge der Immobilität und somit einer einfachen Dekonditionierung oder die Folge der systemischen Entzündungsreaktion mit Nachweis einer echten Myopathie? Diese Frage hat durchaus praktische Relevanz, weil sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben können. Bemerkenswert ist jedoch, dass sich die Veränderungen der Atemmuskulatur grundsätzlich von denen der Arm- und Beinmuskulatur unterscheiden.

Immobilitätsbedingte Veränderungen der Muskulatur

Als Folge der Immobilität verändert sich die Muskulatur im Sinne einer Muskeldysfunktion und einer Myopathie. In der peripheren Muskulatur wurde ein Wechsel von den langsamen M-Fasern vom Typ I hin zu den schnellen IIx-Fasern beschrieben [39]. Diese Umgestaltung ist funktionell assoziiert mit geringer Ausdauer und rascher Ermüdung. In der Zwerchfellmuskulatur findet die umgekehrte Veränderung statt: Hier wechselt der M-Fasertyp von II zu I, gleichbedeutend mit einer Schwächung der maximalen Kraft der Zwerchfellmuskulatur. Bei COPD-Patienten mit niedrigem BMI kommt eine verstärkte Apoptose in der Skelettmuskulatur hinzu [40].

Diese Veränderungen scheinen nicht allein durch die Immobilität bedingt, wie eine vergleichende Studie von inaktiven Patienten mit COPD und nicht erkrankten, aber ähnlich immobilen Personen zeigte [41]: Histologisch war bei COPD-Patienten zwar die Zahl der weniger effizienten Typ-II-Fasern erhöht (80% versus 50% bei Kontrollen), es gab aber keine signifikanten Differenzen bei anderen Kriterien wie Querschnitt der Muskelfasern oder Dichte der Kapillaren. Relevante Unterschiede zeigten sich, als die Studienteilnehmer körperlich belastet wurden [41]. In sitzender Haltung auf einem Fahrrad-Ergometer waren die COPD-Patienten weniger lange belastbar und nahmen weniger Sauerstoff auf. Die Anpassungsvorgänge während der Belastung ähnelten zwar denen von ebenso nicht trainierten und immobilen Probanden, aber COPD-Patienten brachen die Belastung früher ab. Wenn isoliert nur die Oberschenkel-Muskulatur belastet wurde, indem die Patienten wiederholt das Knie beugen und strecken mussten, benötigten sie mehr Sauerstoff pro Zeiteinheit als Gesunde, um die gleiche Leistung zu erbringen. Ihre Muskulatur arbeitete also mechanisch weniger effizient. Daher kann indirekt angenommen werden, dass neben der Immobilität noch andere Gründe vorliegen müssen, die die eingeschränkte Leistung der COPD-Patienten erklären. Als Gründe dafür kommen Entzündungsvorgänge [42], wie sie in der peripheren Muskulatur gezeigt wurden, ebenso in Betracht wie periphere Hypoxie-Zustände, die wiederum eine lokale Inflammation induzieren können.

Körperliches Training

Körperliches Training kann die Leistungsreserve des COPD-Patienten verbessern. Unsicher ist jedoch, ob damit auch die lokale muskuläre wie auch die systemische Entzündung beeinflusst wird. Der Einfluss eines körperlichen Trainings auf periphere und muskuläre Entzündungsparameter wurde kürzlich von einer griechischen Arbeitsgruppe untersucht [43]. Das Trainingsprogramm in dieser Studie induzierte keine relevanten Veränderungen der systemischen Inflammation (CRP, TNF α , IL-6) und auch die muskuläre Entzündung blieb unbeeinflusst. Kritisch muss man anmerken, dass die Belastung der Patienten in dieser Studie nicht ausreichte, um einen relevanten Trainingseffekt zu erzielen,

sodass auch diese Arbeit noch keine abschließende Beurteilung zulässt.

Fazit

Bei fortgeschrittener COPD müssen die Muskelveränderungen als ein multifaktorielles Geschehen verstanden werden, das Folgen der Immobilität, lokale systemische inflammatorische Prozesse sowie periphere hypoxische Zustände umfasst. Die aktuellen Kenntnisse und Untersuchungen sind meist deskriptiv, sodass noch viele Fragen offen sind. So ist bisher auch nicht bekannt oder untersucht, ob die Hyperkapnie bei COPD und die damit eingehenden metabolischen und intrazellulären Reaktionen Einfluss auf die muskuläre Funktion haben. Es ist zu hoffen, dass neuere nicht-invasive Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel die Bioimaging-Verfahren, helfen werden, mehr über den Muskelstoffwechsel bei COPD zu lernen.

COPD und Kachexie



Eine ungewollte Gewichtsabnahme ist bei COPD mit einer deutlich erhöhten 5-Jahresletalität assoziiert. Dies wurde bereits vor 40 Jahren publiziert [44] und durch aktuellere Daten aus der Copenhagen City Heart Study bestätigt [45]: Patienten mit einem BMI unter 20 kg/m² hatten eine zweifach höhere Letalität als normalgewichtige Patienten, wenn ihre FEV₁ zwischen 50% und 70% des Solls lag, und bei einer FEV₁ unter 50% des Solls war die Letalität sogar 4,5-fach erhöht. Als Ursache kommt in Betracht, dass die Nahrungszufuhr bei fortgeschrittener COPD häufig zu gering ist. Zusätzlich verbrauchen die Patienten mehr Energie wegen der erhöhten viskosen Atemwegswiderstände und der ungünstigen Muskelgeometrie. Die Arbeitsgruppe in Pittsburgh konnte einen erhöhten Sauerstoffverbrauch der respiratorischen Muskulatur bei mangelernährten COPD-Patienten nachweisen, und zwar sowohl im Vergleich zu Kontrollen als auch im Vergleich zu COPD-Patienten ohne Untergewicht [46]. Außerdem waren Ruheenergieumsatz und Energieverbrauch während muskulärer Aktivität bei Untergewicht erhöht.

Untergewicht und Muskulatur

Bei Untergewicht problematisch ist die Reduktion der Muskulatur, die im Körperkompartiment der fettfreien Masse erfasst wird. Während einer Beobachtungszeit von 5 Jahren überlebten Patienten mit einer FEV₁ unter 50% des Solls deutlich seltener, wenn sie gleichzeitig einen reduzierten Querschnitt der Oberschenkelmuskulatur im CT aufwiesen [47]. Neben einer Verminderung der Muskulatur wurde auch eine Muskelschwäche nachgewiesen: In verschiedenen Muskelgruppen, so im Bereich des M. quadriceps, M. pectoralis major und M. latissimus dorsi, hatten COPD-Patienten eine signifikant geringere Muskelkraft als Kontrollpersonen [48]. Dies passt zu der verringerten körperlichen Aktivität, die bei COPD-Patienten im Verhältnis zu Gesunden dokumentiert wurde [49].

Ernährungstherapie

Die Arbeitsgruppe aus Maastricht überprüfte den Effekt einer Ernährungstherapie bei untergewichtigen COPD-Patienten. Wenn es gelang, innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen das Körpergewicht um 2 kg zu erhöhen, resultierte dies in einem signifikant höheren 4-Jahres-Überleben [50]. Ursache und Folge können hier jedoch nicht unterschieden werden. Trotz aggressiver Ernährungstherapie, beispielsweise über eine perkutane endoskopi-

sche Gastrostomie (PEG), wird bei manchen untergewichtigen COPD-Patienten nur ein geringer Gewichtszuwachs erreicht, weil eine katabole Stoffwechsellage und eine erhöhte Muskelproteolyse dem entgegenstehen [51]. Non-Responder zeichneten sich durch erhöhte Konzentrationen von löslichen TNF- α -Rezeptoren, Akutphaseproteinen und Leptin im Sinne eines pulmonalen „Wasting Syndroms“ aus [52]. Womöglich spielen hier auch unterschiedliche klinische Phänotypen eine Rolle. Verlassen wurde inzwischen der Weg einer „krankheitsspezifischen Zusatznahrung“.

Anabole Stimuli

Mit Muskeltraining kann die Kraft und die Ausdauer der Muskulatur bei COPD-Patienten signifikant verbessert werden [53]. Ein Ausdauertraining wirkte sich positiv auf die körperliche Leistung und auf den muskulären Energiehaushalt aus [54]. Anabole Steroide wie Nandrolon waren vor allem dann wirksam, wenn sie mit Training und Ernährungstherapie kombiniert wurden [55]. Auch rekombinantes Wachstumshormon wurde bei COPD angewendet und führte in einer kontrollierten Studie zum Anstieg der fettfreien Masse, jedoch nicht zu einer Änderung der Belastbarkeit oder der Muskelfunktion [56]. In den ESPEN-Leitlinien zur Ernährung bei COPD heißt es dementsprechend, dass enterale Ernährung in Kombination mit Trainingstherapie und anaboler Medikation den Ernährungszustand und die pulmonale Funktion verbessern kann (Evidenzgrad B) [57].

Assoziation von Entzündungsmarkern mit klinischen Endpunkten der COPD

Alle Raucher entwickeln eine Entzündung in den Atemwegen, die mit der Schwere der Erkrankung korreliert und selbst nach einem Rauchstopp noch nachgewiesen werden kann. Diese Entzündung verschlimmert sich bei einer akuten Exazerbation [58]. In Blut, Urin, Sputum und Atemkondensat und Atemexhalat wurde bei COPD-Patienten eine Fülle verschiedener Mediatoren untersucht. Ihr Bezug zur klinischen Situation des Patienten und zur Pathophysiologie sowie ihre Wertigkeit für die Prognoseabschätzung ist letztendlich unklar (● **Abb. 1**).

Biomarker	Klinische Endpunkte
<ul style="list-style-type: none"> • CRP, Hb, Amyloid, BnP, Leptin, Procalcitonin, Surfactant, Fibrinogen ... • Interleukine: IL-8, IL-6, TNFα • Zytokine • Elastasen/Antiproteasen • Zelldifferenzierung • DNA/Proteomics • Exhalierter Gase: FeNO, CO 	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion (FEV₁ u. a.) • Exazerbationsrate/-schwere • Hospitalisierungsrage • QoL, Dyspnoeindices • Medikamentenverbrauch • Erkrankungsletalität • Physische Parameter • Mortalität

Abb. 1 Biomarker und deren mögliche klinische Auswirkungen (und vice versa).

Blut

Ein leicht erhöhtes CRP (über 3 oder 4 mg/l) wird zwar als prognostisch bedeutsamer Faktor diskutiert, insgesamt ist die Datenlage aber uneinheitlich. Für den klinisch stabilen Patienten lässt sich aus bisherigen Studienergebnissen kein praktischer Nutzen ableiten [59]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden bei COPD-Patienten folgende Parameter erhöht gemessen: IL-8, MMP-9, MCP-1, VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), ECP, MPO und Endothelin-1, Fibrinogen, Surfactant (SP-D), C-reaktives Protein (CRP) und andere [36, 60, 61].

Sputum

Der in den Atemwegen der COPD und damit auch im Sputum dominierende Zelltyp sind die neutrophilen Granulozyten. Im Sputum sind in der Vergangenheit darüber hinaus eine Fülle von Entzündungsmediatoren quantifiziert worden, die mit der COPD und der Lungenfunktionseinschränkung korrelieren sollen, z. B. IL-6, IL-8, LT-4, MCP-1, Lipocalin, Metallo- und andere Proteasen, diverse Leukotriene und andere [62–65]. Ein hoher Neutrophilenanteil im Sputum ist mit einer klinischen Verschlechterung (COPD-Exazerbation) und ein erhöhter Anteil an eosinophilen Granulozyten mit einem guten Therapieansprechen mit Verbesserung der FEV₁ unter inhalativen Kortikosteroiden assoziiert [66, 67].

Bronchoalveoläre Lavage und Bronchialschleimhautbiopsie

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) korrelieren der Anteil an neutrophilen Granulozyten oder der von CD-8-positiven T-Lymphozyten in der Bronchialschleimhaut invers mit der FEV₁ und dem Überleben [9]. Umgekehrt sind die BAL-ECP und Eotaxin-1-Konzentrationen positiv mit dem Ausmaß eines radiologisch nachweisbaren Emphysems und dem Therapieansprechen auf inhalative Bronchodilatoren assoziiert. In der Bronchialschleimhautbiopsie wurden bei einer Exazerbation mehr eosinophile Granulozyten, Eotaxin und CCR-3 nachgewiesen. Zudem steigt auch der Anteil von Neutrophilen und deren Stoffwechselprodukte während einer Exazerbation an (einschließlich der neutrophilen chemotaktischen Faktoren CX-CL-5, IL 8, CX-CR-1 und CX-XR-2 sowie IL-8, SLPI (secretory leukoprotease inhibitor), SD14 und SICAM-1 [68, 69]. Biomarker in der BAL und die Ergebnisse von Schleimhautbiopsien der Atemwege besitzen für die COPD-Diagnostik oder für die Therapiesteuerung keine Wertigkeit [58].

Atemkondensat und exhalierter Gase

In der COPD wurden im Atemkondensat, das mittels Kondensation aus der Ausatemluft gewonnen wird, u. a. pH, H₂O₂, Zytokine, Leukotriene, Isoprostane und andere Entzündungsmarker quantifiziert. Viele dieser Parameter korrelierten auch mit dem Erkrankungsstatus (höhere Werte bei der Exazerbation), dem Therapieansprechen (Senkung dieser Parameter bei erfolgreicher Therapie der Exazerbation) und der Lungenfunktion (niedrige FEV₁ bei erhöhten Markern) [70–72]. Die Höhe des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) korreliert mit dem Anteil eosinophiler Granulozyten in den Atemwegen, nicht aber mit dem Neutrophilenanteil. Daher eignet sich FeNO-Messung bei der stabilen COPD nicht, zumal Zigarettenrauch das FeNO senkt [73, 74].

Ausblick/Bewertung

Biomarker besitzen bisher für die COPD-Therapiesteuerung und für die Prognoseabschätzung keine verlässliche Wertigkeit. Die Rolle von Biomarkern im Blut, Urin, Sputum und im Atemkondensat wird derzeit in der ECLIPSE-Studie (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) untersucht [75].

Inhalative Kortikosteroide – Einfluss auf Entzündungsmarker bei COPD



Die klinische Relevanz der zahlreichen lokalen, d. h. atemwegsassozierten und systemischen Entzündungsmarker bei Erkrankungen der Atmungsorgane ist nur unzureichend beschrieben. Bei COPD-Exazerbation steigen einige systemische Marker signifikant an, erhöht sind vor allem CRP und Fibrinogen. Patienten mit hohen Interleukin-6-Konzentrationen im Sputum und hohen Fibrinogen-Konzentrationen im Serum zeigten über 7 Jahre einen stärkeren Abfall der FEV₁ als COPD-Patienten ohne diese Entzündungszeichen [76]. Nach Ergebnissen aus der Copenhagen City Heart Studie (n = 1302) hatten COPD-Patienten mit einem CRP-Wert über 3 mg/l ein absolutes 10-Jahres-Risiko für Hospitalisation oder Tod von 54% bzw. 57%. Dieses war deutlich höher als bei Patienten mit normalen CRP-Werten [77]. Bei der Interpretation der CRP-Studien bei COPD muss man sich allerdings vergegenwärtigen, dass das CRP von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehört auch eine bei COPD sich entwickelnde endotheliale Dysfunktion, die nach neueren Ergebnissen eine direkte Korrelation mit der Serum-CRP-Konzentration zeigt [78].

Inhalative Steroide

Von inhalativen Steroiden ist bekannt, dass sie die Produktion und/oder Freisetzung von IL-6 und IL-8 aus Epithelzellen der Bronchialschleimhaut vermindern können. Sie reduzieren oxidativen Stress und senken den CRP-Spiegel im Serum. In einer prospektiven Studie bei COPD-Patienten zeigte die vierwöchige Therapie mit zweimal 500 µg Fluticason pro Tag allerdings keinen signifikanten Einfluss auf Entzündungsmarker (IL-9; TIMP-1, MMP-1, MMP-9, Elastase) oder auf den Anteil neutrophiler Granulozyten im induzierten Sputum [79]. Auch eine weitere Studie fand keinen Einfluss von Fluticason auf die atemwegsassozierte Inflammation, gemessen am exhalierten NO, der Gesamtzellzahl im induzierten Sputum und den Konzentrationen von IL-8, Neutrophilenelelastase, ECP und LDH im Überstand [80]. Das Kombinationspräparat aus Fluticason und Salmeterol bewirkte dagegen einen Anstieg der Lungenfunktion nach 12-wöchiger Behandlung und reduzierte die medianen Werte von CD4- und CD-8-Zellen, TNF-α und Interferon-γ in Biopsaten der Bronchialschleimhaut, während andere Parameter der Entzündung nur gering beeinflusst wurden [81]. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirkung von Fluticason auf die systemische Inflammation geprüft. Nachdem inhalative Steroide zunächst abgesetzt worden waren, stieg das CRP an [82]. Nach Beginn der Fluticasontherapie fiel das CRP wieder um bis zu 50% ab und blieb während der achtwöchigen Therapiedauer unter dem Wert bei Behandlungsbeginn [82]. Im Vergleich zu rauchenden und nicht rauchenden Kontrollpersonen hatten in einer weiteren Studie COPD-Patienten auch ohne ischämische Herzkrankheit signifikant höhere CRP-Konzentrationen, wobei mit inhalativen Steroiden behandelte Patienten signifikant niedrigere Werte auf-

wiesen als Patienten ohne ICS-Therapie (3,7 versus 6,3 mg/l) [83]. In einer aktuellen Untersuchung wurde zusätzlich das Surfactant-Protein D im Serum analysiert [61]. Es nahm sowohl unter Fluticason als auch unter der Fluticason-Salmeterol-Kombination deutlich ab, wobei die Veränderungen mit einer Verbesserung des klinischen Status korrelierten. Die Autoren schließen daraus, dass inhalative Steroide eher die lungenassozierte als die systemische Inflammation beeinflussen. Angesichts der mäßigen klinischen Effekte von ICS bei COPD bleibt die klinische Relevanz dieser antiinflammatorischen Effekte unklar.

Fazit

Der klinische Nutzen einer Analyse von Entzündungsmarkern bei COPD ist fraglich. Das Markerprofil ist sehr heterogen, und die Wertigkeit der einzelnen Marker ist nicht ausreichend geklärt. Besser definiert werden müssen auch die Beziehungen zwischen atemwegsassozierten und systemischen Entzündungsreaktionen. Darüber hinaus sind Entzündungsmarker bei COPD nur bedingt dazu geeignet, einen Therapieeffekt von inhalativen Steroiden zu monitorieren oder Patienten zu identifizieren, die möglicherweise gut auf eine ICS-Therapie ansprechen.

Exazerbation und Entzündung



Klassische Vorstellungen

Bei Patienten mit COPD nimmt die FEV₁ mit zunehmendem Alter ab. Ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von respiratorischen Exazerbationen und einem stärkeren Abfall der FEV₁ ist in einer Reihe von Studien (wenn auch einige Untersuchungen anders lautende Ergebnisse zeigten) gut belegt [84]. Disponiert dafür sind insbesondere Patienten mit chronischer Bronchitis, die in einer aktuellen Longitudinalstudie deutlich häufigere Exazerbationen aufwiesen als andere COPD-Patienten [85]. Folgender pathogenetischer Mechanismus wird diskutiert: Ausgelöst durch Bakterien, Viren oder nicht-infektiöse Faktoren strömen Neutrophile in die Lunge ein, dort werden Entzündungsmediatoren freigesetzt und die Kaskade von oxidativem Stress führt schließlich zum Übertritt von Entzündungsmediatoren in die Zirkulation [86]. Bei der Exazerbation findet man deutlich mehr Entzündungszellen als im stabilen Intervall der COPD. Im Sputum herrschen bei Exazerbation Neutrophile und Eosinophile vor, und in Biopsien der großen Bronchien findet man zusätzlich reichlich T-Zellen [87].

Rund 80% der Exazerbationen sind nach aktuellem Verständnis infektiös bedingt, wobei Viren und Bakterien jeweils rund 40% und Chlamydien und Mykoplasmen einen kleinen Anteil ausmachen [88]. Je nachdem, wo die Proben entnommen werden, unterscheidet sich die Häufigkeit der Erreger: Während im Sputum *Haemophilus influenzae* dominierte, waren es in der Nasenspülflüssigkeit Rhinoviren [89]. Die Arbeitsgruppe aus Bochum fand in der Nasenlavage signifikant höhere Konzentrationen von Interleukin-6, wenn bei den Patienten gleichzeitig Viren nachgewiesen werden konnten [90]. Mit dem Abklingen einer Exazerbation gingen die Konzentrationen von Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und -8 wieder deutlich zurück [91]. Dagegen zeigten Patienten, die sich klinisch nicht erholten, ein weiterhin erhöhtes CRP [92]. Dabei korrelierte das an Tag 14 der Exazerbation bestimmte CRP invers mit der Zeit bis zur nächsten Exazerbation. Bei Patienten mit 3 oder mehr Exazerbationen pro Jahr waren Zytokin-Konzentrationen im Sputum auch in der stabilen Phase erhöht; die Inflammation blieb gewissermaßen „im Hintergrund präsent“.

Bei der Interpretation dieser Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Definitionen der Exazerbation sich in den einzelnen Arbeiten zum Teil deutlich unterscheiden. Teilweise wurden symptom- bzw. infektionsbasierte und teilweise interventionsbasierte Definitionen verwendet. Hinzu kommt, dass die klinischen Zeichen einer Exazerbation sehr vielschichtig sind und große Überschneidungen zu anderen Differenzialdiagnosen zeigen. Auch nicht respiratorisch ausgelöste Exazerbationen müssen in Betracht gezogen werden. Das Brain natriuretische Peptid (BNP) ist an Tag 1 einer respiratorischen Exazerbation bei COPD-Patienten häufig deutlich erhöht [93]. Dies könnte dafür sprechen, dass die Exazerbation eine Belastung für den rechten Ventrikel darstellt. Alternativ könnte das Myokard Ausgangspunkt für die pulmonale Problematik sein. Die Frage nach Henne oder Ei stellt sich gleichermaßen, wenn man das Auftreten nicht-respiratorischer unerwünschter Ereignisse vor oder nach Beginn einer COPD-Exazerbation betrachtet: In einer Analyse von 9 Studien wurden nach Beginn einer Exazerbation unerwünschte Ereignisse aus diversen Organsystemen deutlich häufiger verzeichnet [94].

Bestimmte Therapiemaßnahmen verringern die Frequenz von Exazerbationen bei COPD. Gerade kürzlich wurde der Nutzen einer Langzeit-Erythromycin-Therapie publiziert. Dass eine bessere Atemmechanik sich günstig auswirkt, zeigen Ergebnisse nach Lungenvolumen-Reduktion: das exazerbationsfreie Überleben war nach dem operativen Eingriff länger als nach konservativer Therapie [95].

Apoptosemodell

Zigarettenrauch schädigt auch das Endothel und bewirkt dort eine Apoptose der Zellen. So konnte im Tiermodell ein Lungemphysem induziert werden, indem Antikörper gegen VEGF appliziert wurden [96]. Dieser „Vascular endothelial growth factor“ ist für die Integrität des Endothels verantwortlich. Im Lungengewebe von Emphysepatienten fand dieselbe Arbeitsgruppe deutlich weniger Rezeptoren für VEGF [97]. Dies wirft die Frage auf, ob das initiale Problem bei COPD womöglich die Störung des Kapillarbetts sein könnte. Als Bindeglied zwischen der systemischen Inflammation und der kardiovaskulären Komorbidität kommt die Endotheldysfunktion durchaus infrage. Mit einer speziellen Ultraschalldiagnostik an der Arteria brachialis (Endothelial-Dependent Flow-mediated Dilution, FMD) ließ sich bei Patienten mit COPD-Exazerbation tatsächlich eine pathologische Endothelfunktion nachweisen [98].

Autoimmun-Modell

Nach einer aktuellen Hypothese von Pathologen aus Texas wird bei COPD eine Autoimmunreaktion im System ausgelöst [99]. Exogene Noxen wie Zigarettenrauch lösen eine Autoimmunreaktion gegen Elastinpeptide aus. Antikörper gegen Elastin ließen sich sowohl im Lungengewebe als auch im Systemkreislauf nachweisen.

Komplexe Systeme

Nachdem in der Forschung des 20. Jahrhunderts ein reduktionistischer Ansatz verfolgt wurde, liegt die Zukunft nach Ansicht mancher Experten in einem integrativen und komplexen Ansatz. Dabei spielen Bioinformatik, Systembiologie und die Modellierung von Systemen eine zentrale Rolle. Auf faszinierende Weise wurde dies in einem aktuellen Aufsatz von Urs Frey dargelegt [100]. In vielen Bereichen der Medizin gibt es keine direkt linearen Beziehungen zwischen Ursachen und Wirkungen. Vielmehr

haben geringfügige Ursachen unter Umständen in der Summe überschießende Konsequenzen. Daneben gehen fluktuierende Einflüsse aus der Umgebung in das System hinein. Bestimmte Noxen oder Schutzfaktoren summieren sich oder schwächen sich gegenseitig ab, so dass am Ende fluktuierende Symptome resultieren. Als Beispiel kann das Protokoll von zweimal täglichen Peak-flow-Messungen eines Asthmatikers gelten. Mathematische Modelle können in solchen Aufzeichnungen Phasen von Selbstähnlichkeit identifizieren und rhythmische Sequenzen finden. Für komplexe Prozesse hat das System eine „innere Uhr“. Mit solchen zeitlichen Rhythmen könnte das Auftreten von Exazerbationen bei COPD zusammenhängen.

COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen

▼ Große Kohortenstudien machen deutlich, dass Herzerkrankungen bei COPD-Patienten häufiger vorkommen als bei anderen Personen [101]. Signifikant unterschiedlich waren die Häufigkeiten für koronare Herzkrankheit (33,6 versus 27,1% bei Patienten mit beziehungsweise ohne COPD), Herzinsuffizienz (44,4 versus 13,5%) und Vorhofflimmern (14,3 versus 10,4%). In einer Untersuchung an mehr als 100 000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt war die COPD mit 18,7% die dritthäufigste Begleiterkrankung nach Diabetes (29,5%) und Hypertonie (61,7%) [102]. Für verschiedene Krankheitsbilder konnte eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit von der COPD als Komorbidität gezeigt werden [103]. Diese Befunde zeigen, wie stark sich kardiale und pulmonale Erkrankungen gegenseitig beeinflussen. Es sind vor allem die gemeinsamen Risikofaktoren, die zu einer Assoziation von COPD und kardiovaskulären Erkrankungen führen. Hinzu kommen Einflüsse auf das rechte Herz sowie systemische Effekte wie Inflammation und körperliche Inaktivität (► **Abb. 2**). Eine pulmonale Hypertonie entwickelt sich eher bei schwerer COPD, wobei eine schwere pulmonale Hypertonie (pulmonal-arterieller Mitteldruck > 40 mmHg) nur bei weniger als 5% der COPD-Patienten nachgewiesen wird [104]. Bisher fehlen allerdings gute Prädiktoren für das Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie bei COPD. Die Prognose der COPD-Patienten wird durch die pulmonale Hypertonie beeinträchtigt. Bei schwerer pulmonaler Hypertonie ist unklar, ob diese Folge der COPD oder eine Komorbidität bei COPD darstellt.

Bei bis zu 46% der Patienten mit schwerer COPD wurde eine Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF, unter

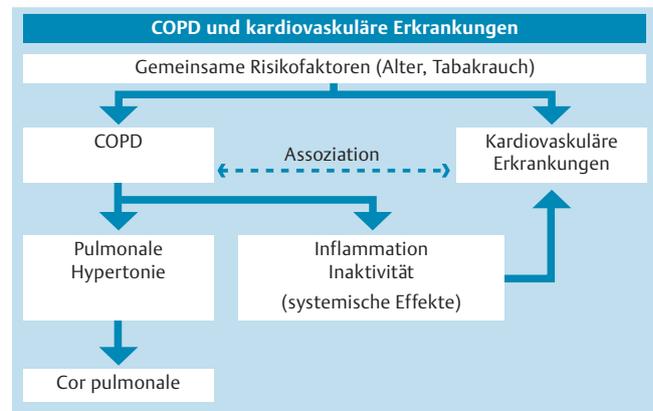


Abb. 2 Beziehung zwischen COPD und kardiovaskulären Erkrankungen. Als weitere Komorbidität wäre zu ergänzen die obstruktive Schlafapnoe.

50%) beschrieben. Zur Diagnose kann das B-natriuretische Peptid (BNP) herangezogen werden. Bei einem Cut-off von 10 pmol/l bzw. 35 pg/ml diskriminierte es gut zwischen Patienten mit und ohne eingeschränkte LVEF und kann daher hilfreich für die Differenzialdiagnose der Dyspnoe sein [105].

Die hohe Rate kardiovaskulärer Komplikationen bei COPD kann zum Teil durch die systemische Inflammation erklärt werden. Eine Hypothese besteht darin, dass lokale Entzündungsprozesse in der Lunge in die gesamte Zirkulation übergehen („spill over“) und damit systemische Veränderungen auslösen können. Außerdem können gemeinsame Risikofaktoren für Atemwege und Lunge einerseits und das kardiovaskuläre System andererseits entzündliche Veränderungen in beiden Organsystemen auslösen. Besonders die Kombination von schwerer Obstruktion mit einem erhöhten CRP war häufiger mit Zeichen der Ischämie im EKG assoziiert [106]. Allerdings fand man keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit und einer genetisch determinierten CRP-Erhöhung, wenn man Patienten mit unterschiedlichen CRP-Genotypen betrachtet [107].

Kardiovaskuläre Effekte von Bronchodilatoren?

In einer Meta-Analyse zu kardiovaskulären Effekten von Beta-2-Sympathomimetika bei Patienten mit Asthma und COPD war das Risiko für eine Sinustachykardie dreifach erhöht und das für andere Herzrhythmusstörungen 1,6fach erhöht [108]. Für hochdosiertes Ipratropiumbromid wurde anhand einer Datenbankanalyse über ein 1,3fach erhöhtes Risiko respiratorischer und kardiovaskulärer Todesfälle berichtet [109]. Zu Tiotropium wurde eine Meta-Analyse publiziert, in der ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für einen Kompositendepunkt aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall berechnet wurde [110]. Diese Meta-Analyse ist jedoch mit diversen methodischen Mängeln behaftet. Die kürzlich publizierte Vierjahres-Studie UPLIFT® belegte demgegenüber eine im Vergleich zu Placebo reduzierte Häufigkeit von Herzkrankheiten und speziell Myokardinfarkt bei den 3000 mit Tiotropium behandelten Patienten [111].

Betablocker bei COPD

Nach überstandem Myokardinfarkt werden Betablocker als Schutz vor einem Re-Infarkt verordnet. Sie senken auch bei leichter oder mittelgradiger COPD das Mortalitätsrisiko, selbst wenn die Patienten gleichzeitig Beta-2-Sympathomimetika inhalierten [112]. Bei COPD-Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation stationär aufgenommen wurden, reduzierten Betablocker die Krankenhaussterblichkeit signifikant [113]. In einer retrospektiven Studie profitierten COPD-Patienten mit kardiovaskulärem Risiko auch von anderen Medikamenten wie Statinen, ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [114]. Behandelte Patienten hatten weniger Hospitalisationen wegen COPD, weniger Myokardinfarkte und eine geringere Todesrate. Zukünftige Studien sollten mehr Informationen zur Interaktion von Medikamenten liefern, die bei kardiovaskulären Erkrankungen und bei COPD verordnet werden.

Bedeutung systemischer Erkrankungen für die Mortalität bei COPD



Unter einer Systemkrankheit werden nichtorganspezifische Krankheiten verstanden, die Grundstrukturen des Organismus betreffen und die sich damit auf jedes Organ auswirken können. Beispiele sind Vaskulitis, Kollagenose, Sarkoidose oder etwa Spei-

cherkrankheiten oder Neuropathien. Im weiteren Sinne werden auch Erkrankungen als systemisch oder generalisiert bezeichnet, die sich mehr oder weniger unspezifisch auf den gesamten Körper auswirken, wie Diabetes mellitus oder Rheuma.

Bestimmte Systemkrankheiten treten bei COPD häufiger auf als in der übrigen Bevölkerung. Beispielsweise ist der Diabetes mellitus etwa 50% häufiger [115], ohne dass ein klarer Zusammenhang mit den GOLD-Stadien besteht [116]. In neurophysiologischen Studien fand man – in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik – bei 28 bis 95% der untersuchten Patienten mit schwerer COPD gleichzeitig eine Polyneuropathie [117]. Das Vorhandensein einer Hypoxämie spielte dabei keine Rolle, sondern es war eher die Hyperkapnie, die mit einer Polyneuropathie assoziiert war. Pathologische Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit bildeten sich nach erfolgreicher Therapie der COPD teilweise wieder zurück [118]. Welche Bedeutung diese Phänomene für den Patienten haben, ist allerdings unklar.

Das Rheuma wird als ein chronisches, systemisches, entzündliches Syndrom angesehen, ähnlich wie es derzeit bei der COPD diskutiert wird. Rheumatiker haben ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Erkrankungen, und eine wirksame Suppression der rheumatischen Entzündungsaktivität scheint das Risiko von vaskulären Komplikationen zu reduzieren.

Depression und Angst sind zwei weitere Komorbiditäten, die bei bis zu 40% der untersuchten COPD-Patienten vorkamen. Dabei bestand keine Korrelation zum Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung [119].

Systemerkrankung und COPD-Mortalität

Die Todesursache von COPD-Patienten, die wegen einer Exazerbation stationär eingewiesen wurden, betraf nur zu 50% die Atmungsorgane [120]. Kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und andere machten 19%, 6% und 5% der Todesursachen aus (bei 20% war keine konkrete Todesursache bekannt).

Wenn COPD-Patienten gleichzeitig an Diabetes mellitus erkrankt waren, war ihre Mortalität doppelt so hoch wie ohne Diabetes, und zwar unabhängig vom GOLD-Stadium [116]. Dies galt in ähnlicher Weise für Patienten mit primär restriktiven Ventilationsstörungen. Ein gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus verdoppelte das Risiko einer respiratorischen und verdreifachte das Risiko einer kardiovaskulären Todesursache [121].

Die Depression als Komorbidität erhöht das Mortalitätsrisiko um den Faktor 3,6 [120]. Dabei hatten schwer depressive Patienten eine noch schlechtere Überlebensrate als weniger schwer depressive. Angesichts der rund 40% betroffenen COPD-Patienten hat die Depression als Komorbidität daher große Bedeutung.

Wenn Patienten mit COPD zusätzlich eine Osteoarthritis, eine Depression oder einen Diabetes hatten, war ihre Mortalität gegenüber Personen ohne diese Erkrankungen um den Faktor 9,5, 11,6 und 16,6 gesteigert [122]. Dies war deutlich höher, als wenn die Patienten keine COPD-Komorbidität aufwiesen (Osteoarthritis 2,8, Depression 4,6, Diabetes 7,1).

Summation von Komorbiditäten

Die Gesamt-Mortalität bei COPD wird in allen GOLD-Schweregraden von der Komorbidität beeinflusst: Patienten mit drei Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung) hatten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten ohne Komorbidität [116]. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei Patienten im Stadium III oder IV.

Fazit

Systemkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Depression als Komorbidität erhöhen die Mortalität von COPD-Patienten. Heutzutage werden bei vielen chronischen Krankheiten ähnliche Entzündungsprozesse diskutiert. Der Begriff des chronischen systemischen entzündlichen Syndroms erscheint daher wenig hilfreich.

Zusammenfassung und Schlusswort: Konsequenzen für Diagnostik, Therapie und Forschungsansätze

Krankheitsverlauf und Prognose der COPD werden in wesentlichem Maße durch Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit und durch Karzinome, darunter insbesondere den Lungenkrebs, mitbestimmt. Umgekehrt beeinflusst das gleichzeitige Vorliegen einer COPD auch die Prognose der Begleiterkrankungen. Daher müssen Begleiterkrankungen der COPD klinisch und in Studien miteingefasst werden.

Die FEV₁ gilt als objektiver Index der Atemwegsobstruktion. Sie ist nicht nur bei COPD, sondern auch in der Gesamtpopulation ein Prädiktor für Mortalität, insbesondere auch für die kardiovaskuläre Letalität. Die Überblähung, ausgedrückt als Quotient IC/TLC, ist ebenfalls prognostisch relevant. Liegt dieser Quotient unter 25%, haben COPD-Patienten eine signifikant erhöhte Mortalität aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz und auch eine erhöhte Gesamtmortalität. Beide Parameter spiegeln partiell die Okklusion der kleinen Atemwege wider, die nach der NETT-Studie als bedeutsamer Prognoseparameter gelten muss. Die Zahl der respiratorischen Exazerbationen ist ein weiterer Indikator für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Auch der 6-Minuten-Gehtest eignet sich für die Einschätzung des Mortalitätsrisikos. Aufgrund dieser Variablen der Mortalität bei COPD werden komplexe Prognoseparameter evaluiert, von denen der BODE-Index (BMI, FEV₁, Dyspnoegrad, 6-Minuten-Gehtest) sich als überlegen gegenüber den Einzelparametern erwiesen hat.

Ein optimaler integrativer Indikator zur Verlaufsbestimmung der COPD liegt noch nicht vor. Es ist auch die Frage, ob ein solcher Parameter überhaupt zu identifizieren sein wird, angesichts der Heterogenität der Einzelkomponenten der als COPD zusammengefassten Erkrankungen, mit den Extremformen einer chronischen, obstruktiven Bronchitis (ohne Parenchymbeteiligung) bzw. Lungenemphysem (ohne obstruktive Bronchitis).

Zu den Assoziationen zwischen COPD und anderen chronischen Erkrankungen und den Gesundheitsstörungen, deren Prognose beim gleichzeitigen Vorliegen einer COPD verschlechtert wird, gehören metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Insulinresistenz und obstruktive Schlafapnoe. Es sollte daher bei COPD, vor allem bei Übergewicht, auch nach diesen Erkrankungen gefahndet werden.

Mit zunehmendem Schweregrad der Lungenerkrankung verringert sich die körperliche Aktivität. In der Folge tritt dementsprechend eine Myopathie auf, als Folge der Immobilität, aber auch der Kortikosteroidtherapie und erkrankungsbedingter, bisher nicht hinreichend charakterisierter Effekte. Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert die Zahl der Krankenhausaufenthalte und verlängert die Überlebenszeit. Verknüpft mit der Reduktion der körperlichen Aktivität infolge der COPD ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die mit einer erhöhten Letalität verbundene Gewichtsabnahme, infolge unzureichender Nahrungszufuhr und erhöhtem Energieverbrauch infolge erhöhter Atemarbeit.

Herzkrankungen sind bei COPD signifikant häufiger, vor allem koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Bei Herzinfarkten ist die COPD, nach Diabetes und Hypertonie, dritthäufigste Begleiterkrankung. Kardiale und pulmonale Erkrankungen beeinflussen sich somit wechselseitig, insbesondere aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren, insbesondere dem Zigarettenrauchen, sowie aufgrund wechselseitiger Einflüsse links- und rechtskardialer Erkrankungen, möglicherweise aber auch durch eine systemische Inflammation, als deren Ursachen in letzter Zeit auch die Wirkungen des Feinstaubes diskutiert werden. Bei COPD treten auch neurologisch-psychiatrische Erkrankungen häufiger auf als in der übrigen Bevölkerung, z.B. Polyneuropathie, Depression und Angst. Die Depression als Komorbidität erhöht das Mortalitätsrisiko um den Faktor 3,6. Angesichts der etwa 40% betroffener COPD-Patienten hat die Depression als Komorbidität eine große prognostische Bedeutung, deren Erfassung und Therapie zunehmend Bedeutung erlangen muss [123]. Zusammengefasst bestehen enge Beziehungen zwischen der COPD und Begleiterkrankungen, insbesondere kardiovaskulären, metabolischen, schlafmedizinischen und neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen. Gemeinsame Ursachen sind Übergewicht, inhalatives Zigarettenrauchen und die Kortikosteroidtherapie der COPD. Die COPD muss daher nicht nur als chronische Atemwegserkrankung von Rauchern betrachtet werden, sondern als umfassende Aufgabe für das Gesundheitswesen, sowohl bezüglich der Prävention als auch der (Früh-)Diagnostik und der Therapie der Erkrankung und ihrer Begleiterkrankungen.

Interessenkonflikte

In den letzten fünf Jahren haben die Referenten von Unternehmen oder Organisationen, die von den im Manuskript dargestellten Ergebnissen finanzielle Vor- oder Nachteile haben könnten, folgende Zuwendungen erhalten:

R. Dierkesmann, T. Köhnlein, H. Teschler, M. Pfeifer und C. Vogelmeier geben keine Interessenkonflikte an.

A. Gillissen erhielt die Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung, Honorare für Vorträge, Unterstützung für ein Forschungsvorhaben oder finanzielle Zuwendungen für die Teilnahme an einer Studie, Finanzierung von Mitarbeitern der Klinik sowie Honorare für Beraterstätigkeit.

J. Lorenz erhielt Honorare für einen Vortrag.

H. Magnussen erhielt Honorare für Vorträge und für Beraterstätigkeit sowie Unterstützung für ein Forschungsvorhaben oder finanzielle Zuwendung für die Teilnahme an einer Studie.

H. Morr erhielt Erstattungen von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung sowie Honorar für einen Vortrag.

G. Schultze-Werninghaus hat Reisekostenerstattungen und Honorare für Fortbildungsveranstaltungen erhalten und war an Multicenter-Studien beteiligt.

G. Steinkamp erhielt Erstattungen von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung sowie Honorare für medizinisch-wissenschaftliches Publizieren („Medical Writing“).

C. Taube erhielt die Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung sowie Honorare für Vorträge.

H. Worth erhielt Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung,

Honorare für Vorträge, Unterstützung für ein Forschungsvorhaben oder finanzielle Zuwendung für die Teilnahme an einer Studie, Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung sowie Honorar für Beratertätigkeit.

Institute

- ¹ Ehem. Direktor der Klinik Schillerhöhe, Gerlingen/Stuttgart
- ² Robert-Koch-Klinik, Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg, Leipzig
- ³ Abt. Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ⁴ Klinik für Pneumologie und Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid
- ⁵ Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf, Lehrstuhl für Innere Medizin-Pneumologie, Großhansdorf, Universität zu Lübeck
- 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 III. Med. Klinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- ¹¹ Ruhrlandklinik Essen
- ¹² Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg
- ¹³ Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth

Literatur

- 1 Calverley PM, Rennard SI. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? *Lancet* 2007; 370: 774–785
- 2 Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257
- 3 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456
- 4 Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789
- 5 Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822–832
- 6 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648
- 7 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
- 8 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931
- 9 Hogg JC, Chu FS, Tan WC et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 454–459
- 10 Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28–33
- 11 Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746–752
- 12 Martinez FJ, Foster G, Curtis JL et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326–1334
- 13 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
- 14 Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269–1274
- 15 Minai OA, Benditt J, Martinez FJ. Natural history of emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 468–474
- 16 Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345–1353
- 17 Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM et al. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1338–1344
- 18 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497–1505
- 19 Scanlon PD, Connett JE, Waller LA et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381–390
- 20 Simmons MS, Connett JE, Nides MA et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV(1): results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005; 25: 1011–1017
- 21 Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32: 844–853
- 22 Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y et al. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000; 133: 183–191
- 23 Baker EH, Janaway CH, Philips BJ et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284–289
- 24 Davis WA, Knuiam M, Kendall P et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 752–757
- 25 Baik I, Kim J, Abbott RD et al. Association of snoring with chronic bronchitis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 167–173
- 26 McNicholas WT, FitzGerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 878
- 27 Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670–676
- 28 Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521–530
- 29 Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 211–223
- 30 Poulain M, Doucet M, Drapeau V et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35–41
- 31 Mora S, Cook N, Buring JE et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110–2118
- 32 Garcia-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
- 33 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 458–463
- 34 Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 498–504
- 35 Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 262–272
- 36 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: 743–751
- 37 Langer D. Physical activities in lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2006; Suppl 50: 331
- 38 Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171–180
- 39 Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57: 1067–1070
- 40 Agusti AG, Sauleda J, Miralles C et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485–489
- 41 Richardson RS, Leek BT, Gavin TP et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO2 with small muscle mass exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 89–96

- 42 Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289: 2363–2366
- 43 Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC et al. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF-alpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 950–956
- 44 Vandenberghe E, Van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. Relation to respiratory function and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 556–566
- 45 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
- 46 Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, Pennock BE. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 385–391
- 47 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809–813
- 48 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
- 49 Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972–977
- 50 Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797
- 51 Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 753–762
- 52 Creutzberg EC, Schols AMWJ, Weling-Schepers CAPM et al. 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
- 53 Bernard S, Whittom F, LeBlanc P et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 896–901
- 54 Sala E, Roca J, Marrades RM et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726–1734
- 55 Schols AM, Soeters PB, Mostert R et al. 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
- 56 Burdet L, de Muralt B, Schutz Y et al. 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
- 57 Anker SD, John M, Pedersen PU et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006; 25: 311–318
- 58 Snell N, Newbold P. The clinical utility of biomarkers in asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 222–235
- 59 Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 141–147
- 60 Sarir H, Henricks PA, van Houwelingen AH et al. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 346–353
- 61 Sin DD, Man SF, Marciniuk DD et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1207–1214
- 62 Beeh KM, Kornmann O, Buhl R et al. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B4. *Chest* 2003; 123: 1240–1247
- 63 D'Silva L, Cook RJ, Allen CJ et al. Changing pattern of sputum cell counts during successive exacerbations of airway disease. *Respir Med* 2007; 101: 2217–2220
- 64 Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350–357
- 65 Traves SL, Culpitt SV, Russell RE et al. Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002; 57: 590–595
- 66 Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178–182
- 67 Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511–1517
- 68 Hollander C, Sitkauskienė B, Sakalauskas R et al. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1947–1953
- 69 Gillissen A, Bartling A, Rasche K. Bronchoalveoläre Lavage. *Klinikerarzt* 1997; 26: 50–56
- 70 Dalaveris E, Kerenidi T, Katsabeki-Katsafli A et al. VEGF, TNF-alpha and 8-isoprostane levels in exhaled breath condensate and serum of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64: 219–225
- 71 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130: 1541–1546
- 72 Nowak D, Kasielski M, Antczak A et al. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med* 1999; 93: 389–396
- 73 Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000; 16: 555–560
- 74 Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000; 16: 781–792
- 75 Vestbo J, Anderson W, Coxson HO et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869–873
- 76 Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004
- 77 Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250–255
- 78 Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626–634
- 79 Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1635–1639
- 80 Loppow D, Schleiss MB, Kannies F et al. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir Med* 2001; 95: 115–121
- 81 Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736–743
- 82 Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760–765
- 83 Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28
- 84 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852
- 85 Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD. *Chest* 2009; 135: 975–982
- 86 Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238
- 87 Saetta M, di SA, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646–1652
- 88 Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S–385S
- 89 Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 71–78
- 90 Rohde G, Borg I, Wiethage A et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection* 2008; 36: 427–433

- 91 Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37–43
- 92 Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM *et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527–534
- 93 Bourne S, Fingleton J. Brain natriuretic peptide (BNP) levels during acute exacerbations of COPD – a novel biomarker. *Eur Respir J* 2008; 32: 401
- 94 Tashkin D, Decramer M, Mannino D *et al.* Elevated incidence of serious non-respiratory adverse events following COPD exacerbations in clinical trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177: A132
- 95 Washko GR, Fan VS, Ramsey SD *et al.* The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 164–169
- 96 Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L *et al.* Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106: 1311–1319
- 97 Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD *et al.* Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 737–744
- 98 Crookshank AD, Travaline JM, Ciccolella DE *et al.* Endothelial dysfunction in acute exacerbations of COPD and at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A514
- 99 Lee SH, Goswami S, Grudo A *et al.* Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567–569
- 100 Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 372: 1088–1099
- 101 Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD* 2005; 2: 35–41
- 102 Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ *et al.* Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly: associations with race, sex, and socioeconomic characteristics. *Circulation* 2000; 102: 1651–1656
- 103 Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–2011
- 104 Scharf SM, Iqbal M, Keller C *et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322
- 105 Rutten FH, Cramer MJ, Zuithoff NP *et al.* Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 651–659
- 106 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519
- 107 Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS *et al.* Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897–1908
- 108 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–2321
- 109 Lee TA, Pickard AS, Au DH *et al.* Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149: 380–390
- 110 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439–1450
- 111 Tashkin DP, Celli B, Senn S *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554
- 112 Chen J, Radford MJ, Wang Y *et al.* Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1950–1956
- 113 Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE *et al.* Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301–305
- 114 Mancini GB, Etminan M, Zhang B *et al.* Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554–2560
- 115 Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr. *et al.* COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075
- 116 Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969
- 117 Ozge C, Ozge A, Yilmaz A *et al.* Cranial optic nerve involvements in patients with severe COPD. *Respirology* 2005; 10: 666–672
- 118 Jann S, Gatti A, Crespi S *et al.* Peripheral neuropathy in chronic respiratory insufficiency. *J Peripher Nerv Syst* 1998; 3: 69–74
- 119 Di Marco F, Verga M, Reggente M *et al.* Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respiratory Medicine* 2008; 100: 1767–1774
- 120 Almagro P, Calbo E, Ochoa dE *et al.* Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448
- 121 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; 7: 109
- 122 Lee TA, Shields AE, Vogeli C *et al.* Mortality rate in veterans with multiple chronic conditions. *J Gen Intern Med* 2007; 22 Suppl 3: 403–407
- 123 Steinkamp G, Dierkesmann R, Gillissen A *et al.* COPD und Psyche – ein Überblick. *Pneumologie* 2005; 59: 819–830