

## COPD und Infektion

Ergebnisse des Expertentreffens Luftschlösser 2009, Geisenheim-Johannisberg, 4.–5. Dezember 2009 (Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG)

### COPD and Infection

Results of an Expert Meeting, December 4–5, 2009 (Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG)

#### Autoren

R. Bals<sup>1</sup>, A. Gillissen<sup>2</sup>, J. Lorenz<sup>3</sup>, H. Morr<sup>4</sup>, M. Pfeifer<sup>5</sup>, W. Randerath<sup>6</sup>, G. Rohde<sup>7,14</sup>, G. Schultze-Werninghaus<sup>7</sup>, G. Steinkamp<sup>8</sup>, C. Taube<sup>9</sup>, C. Vogelmeier<sup>10</sup>, H. Watz<sup>11</sup>, T. Welte<sup>12</sup>, H. Worth<sup>13</sup>

#### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

#### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244200>  
 Online-Publikation: 8. 6. 2010  
 Pneumologie 2010; 64:  
 504–520 © 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-werning-  
 haus@bergmannsheil.de

#### Zusammenfassung

Infektionen sind häufige und wichtige Ursachen von Exazerbationen der COPD. Diese Übersicht diskutiert Ursachen und Konsequenzen für die Therapie. Zwischen COPD, Komorbiditäten, körperlicher Inaktivität und systemischer Inflammation bestehen komplexe Beziehungen. Die Komponenten des postulierten chronischen inflammatorischen systemischen Syndroms müssen noch genauer beschrieben werden; der kleinste gemeinsame Nenner scheint die körperliche Inaktivität zu sein. Für infektiöse Prozesse spielen die angeborenen und erworbenen Immunmechanismen eine Rolle. Wann der Nachweis von Bakterien als Beweis für Kausalität angesehen werden muss (Besiedlung vs. akute Infektion), ist eine klinisch wichtige Frage. Auch die Bedeutung viraler Infektionen für die Exazerbation der COPD ist weiter zu klären, wobei es auch hier um die Unterscheidung zwischen akuter Infektion und Viruspersistenz geht. Ambulant erworbene Pneumonien sind für COPD-Patienten ein besonderes Risiko. Bei der Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie unterstützen klinische Scores und die Bestimmung des Procalcitonins. Antibiotika müssen wahrscheinlich nicht länger als über 5 Tage verabreicht werden, denn bei längerer Behandlung ist die Wirkung nicht besser und die Zahl der Nebenwirkungen nimmt zu. Hospitalisationen wegen Exazerbationen sind bei COPD mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert.

#### Abstract

Infections are frequent and important causes of exacerbations in patients with COPD. This article reviews underlying mechanisms and therapeutic consequences. A complex interaction exists between COPD, co-morbidities, physical inactivity and systemic inflammation. The components of the postulated chronic inflammatory systemic syndrome need to be identified in more detail; physical inactivity seems to be the least common denominator. The patient's adaptive and innate immune systems play a role for the pathogenesis of infections. When interpreting positive bacterial cultures, it is important to differentiate between colonisation and infection. The impact of viral infections in COPD exacerbation needs further clarification, including the task to distinguish acute infection from viral persistence. Community acquired pneumonias pose a special risk for patients with COPD. Clinical scores and procalcitonin serum concentrations can support decisions on whether or not to start antibiotic treatment. Antibiotics probably do not need to be taken for longer than 5 days, since their efficacy does not increase after longer treatment, while adverse events rise in frequency. Hospitalisations for respiratory exacerbations are associated with increased mortality in COPD.

## Bedeutung von Infektionen für die Entstehung, den Verlauf und die Prognose der COPD

Referent: G. Schultze-Werninghaus

Valide Angaben zur Prävalenz der COPD in Deutschland liegen gegenwärtig noch nicht vor [1]. Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10–15% geschätzt [1]. Der Anteil der chronisch obstruktiven Bronchitis an der Gesamtprävalenz ist nicht genau bekannt. Aufgrund einer neueren Publikation wird für Deutschland die Prävalenz der COPD,  $\geq$  GOLD II, auf 6% (Männer: 8%, Frauen 4%) geschätzt [2]. Auch wenn zweifelsfrei das inhalative Zigarettenrauchen die häufigste Ursache der Erkrankung darstellt, findet in letzter Zeit der Anteil von Nichtraucherern bei COPD zunehmendes Interesse. In Europa wird dieser Anteil auf ca. 17% geschätzt [3]. Die Ursachen sind nicht im Einzelnen geklärt; wahrscheinlich sind eine erhöhte Staubexposition, Passivrauchen und Infekte bedeutsame Ursachen.

Exazerbationen und Hospitalisierungen sind besonders bedeutsame Prognosefaktoren der COPD [4]. Infektionen sind wahrscheinlich besonders wichtige Ursachen von Exazerbationen [5]. Daher ist es das Ziel dieser Übersicht, die infektiösen Ursachen der COPD und deren Exazerbationen darzustellen und die Konsequenzen für die Therapie zu erörtern.

Es sind keineswegs alle Aspekte der Therapie der Exazerbationen der COPD bereits abschließend als gesicherte Erkenntnisse zu bewerten. So wird häufig die antibiotische Therapie unnötig lang durchgeführt. Eine Antibiotikagabe von mehr als fünf Tagen bietet keine Vorteile [6]. Derzeit wird untersucht, ob die Bestimmung des Procalcitonins als Basis für eine Therapieentscheidung geeignet ist. In einer neuen Untersuchung führte die Therapie auf der Basis der Bestimmung des Procalcitonins zu vergleichbaren Therapieergebnissen im Vergleich zu herkömmlichen Therapieempfehlungen bei einer geringeren Antibiotikagabe und geringeren Antibiotika-assoziierten Nebenwirkungen [7].

Auch für die Dauertherapie der COPD stellen sich neue Fragen, insbesondere wegen der mehrfach gemachten Beobachtung erhöhter Pneumonieraten unter inhalativen Kortikosteroiden. In einer neuen Metaanalyse führte eine Budesonidtherapie über 12 Monate nicht zu einem erhöhten Pneumonierisiko [8]. Es bleibt zu klären, ob dies auch für andere inhalative Kortikosteroide gilt. Welte [9] hat in einem Kommentar für den Lancet die verfügbaren Daten analysiert und insbesondere darauf hingewiesen, dass die Pneumoniediagnose der betreffenden Studien die Diagnose nicht durch Röntgenaufnahmen gesichert worden ist.

Für das Verständnis der Bedeutung infektiöser Prozesse bei COPD sind die angeborenen und erworbenen Immunmechanismen von besonderer Bedeutung [5, 10]. Diese werden daher in diese Übersicht einbezogen. Eine besonders wichtige Frage ist, wann der Nachweis von Bakterien als Beweis für eine kausale Rolle zu bewerten ist (chronische Besiedlung vs. akute Infektion). Hierzu gibt es insbesondere für *Pseudomonas* neue Erkenntnisse, nach denen die Neuinfektion auf eine pathogene Bedeutung bei Exazerbationen schließen lässt [11]. Die Bedeutung viraler Infektionen für die Exazerbationen der COPD sind weiter zu klären [12, 13]. Von besonderem Interesse ist auch hier die Unterscheidung zwischen akuter Infektion und Viruspersistenz.

Schließlich hat nicht zuletzt die Diskussion um die H1N1-Infektion 2009 deutlich gemacht, dass auch bezüglich Impfungen nicht alle Fragen abschließend beantwortbar sind. Daher wird die Thematik auch für die Prophylaxe von Exazerbationen der COPD aufgegriffen [14].

## Angeborene Immunität (innate immunity) und COPD

Referent: R. Bals

Die angeborene Immunität basiert auf evolutionär alten, wenig komplexen Strukturen. Wichtige Komponenten sind das Epithel als physikalische Barriere und die mukoziliäre Clearance, hinzu kommen lösliche Faktoren und antimikrobielle Substanzen. Alle Komponenten wirken zusammen, ohne größere Entzündungsprozesse auszulösen.

Bei COPD sind mit zunehmendem Schweregrad, gemessen als GOLD-Stadium, mehr Zellen der angeborenen Abwehr nachweisbar [15]. Auch Lymphfollikel finden sich in relevanter Zahl im Gewebe. Demgegenüber spielt im Tiermodell die adaptive, erworbene Immunität keine große Rolle für die Entstehung eines Lungemphysems nach Zigarettenrauch-Exposition [16].

### Rauchen supprimiert Defensine

Eine Hypothese für die Entstehung der chronischen Bronchitis besteht darin, dass durch Rauchen die Infektabwehr geschädigt wird. *In vitro* unterdrückt Rauchen die Induktion von Defensinen. Diese „körpereigenen Antibiotika“ werden normalerweise gebildet, wenn Zellen mit Bakterien wie *P. aeruginosa* inkubiert werden [17]. In Sputumproben und Rachenspülwasser von Patienten mit akuter Pneumonie, die am CAPNETZ-Projekt teilnahmen, wurden die Konzentrationen des Defensins hBD-2 bei rauchenden und nicht rauchenden Patienten verglichen [18]. Bei Nichtrauchern waren die Konzentrationen hoch, während Pneumoniepatienten, die aktuell rauchten, sehr niedrige Konzentrationen aufwiesen, wie man sie bei gesunden Personen ohne Pneumonie findet. Offensichtlich sind Raucher nicht in der Lage, bei Pneumonie die Bildung von Defensinen hochzuregulieren. Dieser Teil der angeborenen Abwehr funktioniert demnach bei Rauchern nur eingeschränkt.

Rauchen schädigt also die angeborene Immunität und begünstigt die Entwicklung einer chronischen Bronchitis. Auch Neutrophile und Makrophagen werden durch Rauchen in ihrer Funktion beeinträchtigt. Insgesamt supprimiert das Rauchen diesen Teil der Körperabwehr.

### Mikrobiom der Lunge

Analog zum menschlichen Genom wurde der Begriff des Mikrobioms geprägt. Damit wird die Gesamtheit aller Mikroorganismen und ihre genetischen Komponenten bezeichnet, die einen Ort, zum Beispiel ein Organ, besiedeln. In den USA wurde vom NIH das Human Microbiome Project aus der Taufe gehoben. Forscher erarbeiten Datenbanken, die darstellen, welche Mikroorganismen die verschiedenen Teile des Körpers besiedeln. Kürzlich wurde eine Untersuchung zum Mikrobiom der menschlichen Haut publiziert [19] und auch zur Flora im Mund und im Urogenitaltrakt liegen erste Ergebnisse vor.

In Marburg werden Proben aus der Lunge mit neuen Techniken zur direkten Detektion von Viren und Bakterien untersucht. Erste Ergebnisse zum pulmonalen Mikrobiom bei Gesunden zeigen eine Vielzahl unterschiedlicher Bakterien, wobei quantitativ *Prevotella spp.* und *Porphyromonas spp.* den größten Anteil haben. Im Material aus der bronchoalveolären Lavage zeigt sich bei Rauchern eine Verschiebung der Bakterienflora im Vergleich zu nichtrauchenden Personen. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit dem pulmonalen Mikrobiom von gesunden Freiwilligen im Vergleich zu COPD-Patienten.

## Genetik und COPD-Exazerbationen



Referent: A. Gillissen

### Postulat der genetisch determinierten „Empfänglichkeit“

Inzidenz und Prävalenz der COPD schwanken erheblich zwischen verschiedenen Studien. Die Unterschiede beruhen auf den verschiedenen COPD-Definitionen, den zugrunde gelegten Lungenfunktionskriterien, der kumulativen Schadstoffexposition und anderen im Detail bestehenden methodischen Unterschieden [20]. Ungeachtet dessen haben ca. 80% aller Raucher keine COPD, so dass bei den COPD-Patienten eine genetische Empfänglichkeit postuliert wurde [21–23]. Untersuchungen zur genetischen Disposition der COPD werden aus mehreren Gründen erschwert: Es handelt sich nicht um eine monogenetische Erkrankung, sondern eine Fülle von individuellen und Umweltfaktoren können auf genetischer, epigenetischer, translationaler und Proteinebene erkrankungsbestimmend sein. Außerdem ist die Definition des Phänotyps unscharf. Je nach Studie variiert der phänotypische Bezug genetischer Analysen zwischen den verschiedenen Lungenfunktionsparametern ( $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ ), dem Ausmaß der Reversibilität, der simplen Unterscheidung COPD vs. gesunde Raucher oder Exazerbationshäufigkeit vs. stabilem Verlauf.

Genetische Zusammenhänge lassen sich mit folgenden Methoden untersuchen [24]: Zwillings- oder Familienuntersuchungen, Polymorphismus- und Gen-*linkage*-Studien.

### Zwillings- und Geschwisterstudien

Zwillingsstudien eignen sich gut zur klinischen Abschätzung eines genetisch determinierten Risikos. In einer dänischen Untersuchung mit 45 000 Zwillingen lag die Bronchitisprävalenz bei 7%, wobei der genetische Einfluss einer durch Zigarettenrauch verursachten Bronchitis auf lediglich 14% eingeschätzt wurde. In COPD-Familien kommen bei den Familienmitgliedern allerdings häufiger ein Lungenemphysem, eine radiomorphologische Verdickung der Bronchialwand oder eine Tabakrauchabhängigkeit vor [25,26].

### Gen-Polymorphismen

Die einzige Punktmutation, die mit der Entwicklung eines Lungenemphysems bei Erwachsenen und einer Leberzirrhose im Kindesalter einher geht, ist die des Alpha-1-Antitrypsin-Gens (SERPINA1), das auf Chromosom 14 codiert. Der Austausch von Lysin mit der Glutaminsäure auf der Aminosäureposition 342 verursacht den häufigsten Alpha-1-Antitrypsinmangel, das Z-Allel. Patienten mit einer Homozygotie (Genotyp: PiZZ) haben nur wenig aktives Protein. Es überwiegen aktive Neutrophilen-Proteasen gegenüber der Antiprotease, so dass gesundes Lungengewebe „angedaut“ und geschädigt wird [27,28].

Darüber hinaus sind verschiedene andere Antitrypsin-Gen-Polymorphismen bekannt. Variationen einzelner Basenpaare in der DNA, die „Single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), wurden mit verschiedenen COPD-Phänotypen assoziiert, einschließlich der COPD-Exazerbation. Diese Punktmutationen wurden z.B. für die kodierenden Gene von Matrix-Metalloproteinasen, Zytokinen, Hydrolasen, Antioxidantien, Oxygenasen u.v.a.m. nachgewiesen [21,22]. Polymorphismen wurden auch am Gen des  $\beta$ -Rezeptors, nicht jedoch am Gen des Glukokortikosteroidrezeptors beschrieben [29–32]. Meistens sind diese Assoziationen zwischen Phänotyp und SNPs nur schwach ausgeprägt und erreichen nur knapp das Signifikanzniveau. Des Weiteren fehlt in Stu-

dien i.a.R. der Nachweis einer auf das Translationsprodukt (z.B. die  $\beta$ 2-Rezeptorfunktion) bezogenen klinisch überprüfbar Auswirkung. Angesichts der Häufigkeit bestimmter Polymorphismen in der Normalbevölkerung muss die untersuchte Stichprobe außerdem genügend groß gewählt sein, was in diversen Studien nicht der Fall ist.

### Gen-Linkage-Untersuchungen

Mit Genom-weiten Scans nach kurzen Tandem-Wiederholungssequenzen polymorpher Marker wurde mehrfach versucht, COPD-beeinflussende Chromosomenbereiche zu detektieren. So ergaben sich z.B. auf den Chromosomen 1, 2q und 17 Zusammenhänge mit einem pathologischen  $FEV_1/FVC$ -Phänotyp. Auf anderen Loci wurden Assoziationen zur fehlenden  $FEV_1$ -Reversibilität oder zu pathologischen  $FEV_1$ - bzw. FVC-Werten gefunden [21,33]. Ob auch ein Zusammenhang zur Exazerbationsrate besteht, wurde dagegen nicht untersucht.

### Fazit

Bis auf den Alpha-1-Antitrypsinmangel gibt es keinen genetischen Defekt, der für den Phänotyp einer COPD prädisponiert. Gegenüber COPD ohne diesen Antiproteasendefekt exazerbieren diese Patienten je nach Erkrankungsschweregrad und PI-Typ wesentlich häufiger, so dass der Alpha-1-Antitrypsinmangel für Exazerbationen prädisponierend ist. Im Übrigen sind genetische Untersuchungen bei der COPD für Fehler sehr anfällig, da die Ergebnisse in hohem Maße von der Definition des korrespondierenden Ziel-Phänotyps, der Auswahl der Patienten und des Kontrollkollektivs abhängen. Daher divergieren die Studienergebnisse (bis auf die der Alpha-1-Antitrypsinstudien) je nach Untersuchung und Arbeitsgruppe auch deutlich.

### Virusinfektionen



Referent: G. Rohde

Die Mehrzahl der COPD-Exazerbationen ist mit Infektionen assoziiert [34]. Aktuell geht man davon aus, dass es sich in 30% um bakterielle, in 23% um virale und in 25% um Mischinfektionen handelt. Bei 22% der Patienten führen entweder andere Gründe zur akuten Verschlechterung oder die Ursache bleibt unklar.

Zwischen Virusinfektionen und dem Auftreten von Pneumonien oder COPD-Exazerbationen besteht eine klare epidemiologische Assoziation [35]. Dies galt in einer kanadischen Untersuchung sowohl für Influenza- als auch für RS-Viren. Bei Patienten mit akuter Exazerbation der COPD fand man in 39% der Fälle eine Assoziation mit Viren, vorwiegend Rhinoviren [36]. Ergebnisse aus Bochum zeigten im induzierten Sputum bei 36% der Patienten mit Exazerbationen Picorna-Viren, bei 25% Influenza A und bei 22% RS-Viren [37]. Auch in der Nasenspülflüssigkeit waren Viren nachweisbar, wobei die Häufigkeit hier deutlich niedriger lag.

Prozentual verteilen sich die Viren bei COPD-Exazerbationen wie in **Tab. 1** dargestellt. Quantitativ am bedeutsamsten sind Rhinoviren, Influenza A und B, RSV und Coronavirus.

### RSV spielt eine besondere Rolle

Untersuchungen an Mäusen konnten zeigen, dass RSV bis zu 60 Tage nach experimenteller Infektion der Lunge nachweisbar war, ohne dass die Bedeutung dieses Befundes klar ist [38]. Bei COPD-Patienten mit RSV-Nachweis waren Entzündungsparameter (Interleukin-6, Fibrinogen) signifikant stärker pathologisch erhöht als bei RSV-negativen Patienten [36]. Im Vergleich zu

**Tab. 1** Häufigkeit eines Virusnachweises (rt-PCR) bei Exazerbation der COPD [37].

Virus	Anteil am Virusnachweis [%]	Nachweisrate [%]
Rhinovirus	13,8–50,7	3,3–24,7
Influenza A	7,8–32,8	3,6–17,7
RSV	10,3–24,7	2,4–15,3
Coronavirus	9,1–20,7	4,1–4,9
Influenza B	3,9–12,1	1,8–4,7
PIV 1–4	1,3–10	0,6–7,1
Adenovirus	1,3–1,7	0,4–7
humaner Metapneumovirus	1,7	0,4–2,3

Säuglingen mit RSV-Infektion ( $10^7$  RSV-Kopien/ml) hatten COPD-Patienten jedoch eine deutlich geringere RSV-Viruslast [39]. Sie lag mit und ohne Exazerbation in der Größenordnung von  $10^3$  bis  $10^4$  RSV-Kopien pro Milliliter. Bemerkenswert sind die Ergebnisse einer Studie zum Zusammenhang von Häufigkeit eines RSV-Nachweises und Krankheitsverlauf [40]. Entzündungsparameter im Sputum waren bei Patienten mit häufigen RSV-Infektionen signifikant höher, und der Abfall der FEV<sub>1</sub> über einen Zeitraum von 20 Jahren war stärker.

### Adenoviren können latente Infektionen auslösen

Adenoviren sind weniger prävalent als Influenza-Viren oder RSV. In Epithelzellen von Rauchern mit Atemwegsobstruktion wiesen Forscher jedoch häufiger E1A (early antigen)-DNA und E1A-Protein nach [41,42]. Im Meerschweinchen-Modell verstärkte eine latente Infektion mit Adenoviren die Entzündungsreaktion nach akuter Zigarettenrauch-Exposition [43]. Das Adenovirus könnte diesbezüglich einen potenzierenden Effekt haben. Auch wichtige antivirale Abwehrmechanismen, wie die Produktion der Antileukoprotease SLPI und von Stickstoffmonoxid (NO), werden durch Adenoviren beeinträchtigt [44]. Adenoviren können offenbar diverse Effekte auf angeborene Immunität und Atemwegsentszündung ausüben, was für die Pathogenese der COPD von Bedeutung sein könnte. Allerdings stammen diese Befunde bisher nur von einer Arbeitsgruppe.

### Neuere Viren spielen keine größere Rolle

Das humane Metapneumovirus wurde 2001 zum ersten Mal nachgewiesen. Es gehört zur Gruppe der *Paramyxoviridae*, ist weltweit verbreitet und tritt zeitlich in ähnlichen Perioden auf wie RSV. Dieses Pathogen ist bei rund 10 bis 20% der pädiatrischen Atemwegsinfektionen nachweisbar. In der Inneren Medizin dürfte es eine vergleichbare Bedeutung haben wie RSV. Diese Erreger wurden jedoch nur bei 2,3% der Patienten mit exazerbierter COPD im induzierten Sputum und/oder in der Nasenspülflüssigkeit nachgewiesen [45].

Polyomaviren sind kleine DNA-Viren, die ins Genom integriert werden können. Bei COPD scheinen sie keine Rolle zu spielen, denn man fand sie bei diesen Patienten bisher nicht in Atemwegssekreten. Die Seroprävalenz bei Erwachsenen ist extrem hoch, so dass die meisten Personen vor einer Infektion geschützt sind und diese Erreger normalerweise keine Exazerbation auslösen können.

### Bestimmung der Viruslast ist hilfreich

Die konventionelle PCR-Methodik zum Virusnachweis erlaubt nur eine Ja-Nein-Antwort zur Frage, ob der jeweilige Erreger in der Probe vorhanden ist. Eine Bewertung, ob das Virus die Erkrankung ausgelöst hat, ist damit noch nicht möglich. Eine sinnvolle Zusatzdiagnostik ist die Bestimmung der Viruslast. Ist sie hoch, geht man von einer Infektion aus. Die Bochumer Arbeitsgruppe zeigte bei Patienten mit COPD-Exazerbation im Median  $10^9$  Influenza A-Viren/ml, was signifikant höher war als bei gesunden Kontrollpersonen (ca.  $10^5$ /ml). Der Entzündungsparameter CRP wies bei Influenza A-Nachweis die höchsten Konzentrationen auf.

### Pneumocystis jiroveci

#### Referent: M. Pfeifer

Nach Lungenteilresektion war der Erreger *Pneumocystis jiroveci* in 37% der Gewebeproben von COPD-Patienten im Stadium Gold IV nachweisbar [46]. Seine Inzidenz war assoziiert mit dem Ausmaß der Obstruktion und dem Schweregrad der Erkrankung, denn bei Rauchern im Stadium Gold I bis III fand man diesen Erreger nur in 5% der Proben. Auch nach Lungentransplantation und bei immunsupprimierten Personen wurde *P. jiroveci* nachgewiesen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist bisher noch ungeklärt. Gegebenenfalls müsste man bei schwer kranken COPD-Patienten eine Prophylaxe in Erwägung ziehen.

### Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM)

#### Referent: M. Pfeifer

Bis heute sind etwa 25 potenziell pathogene nichttuberkulöse Mykobakterien bekannt. In den letzten Jahren werden gehäuft Erkrankungen mit *M. abscessus* beschrieben.

Bei COPD gehören Mykobakterien nicht zu den relevanten Erregern [10]. Bei der mikrobiologischen Sputumdiagnostik fand man nur in gut 1% tuberkulöse Mykobakterien, und andere Mykobakterien (*M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*) machten zusammengenommen nur 1,2% der im Sputum kultivierten Erreger aus [47]. Anders ist die Situation in Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz wie beispielsweise der Türkei. Hier wurden von 120 mikroskopisch positiven Sputumproben 79% als *M. tuberculosis* identifiziert; von den übrigen 21% der Proben mit NTM stammten 40% von Patienten mit COPD [48].

Bei einer retrospektiven Aufarbeitung von Patienten mit pulmonaler *M. kansasii*-Infektion aus Illinois hatten 197 der 302 Erkrankten (65%) gleichzeitig eine COPD [49]. Häufige Symptome bei den Infizierten waren Brustschmerz, Atemnot und produktiver Husten. Immerhin 11 der 224 Todesfälle wurden auf *M. kansasii* zurückgeführt. Auch in Süd-Taiwan war die Assoziation zwischen COPD und NTM nicht selten. Von den insgesamt 67 Patienten mit pulmonaler NTM-Erkrankung hatten 61% eine COPD als Grunderkrankung [50]. Eine aktuelle Arbeit zu *M. malmoense* ergab in Holland ebenfalls einen hohen Anteil von COPD-Patienten (66%) [51]. Zu den Mechanismen dieser Infektionen bei COPD ist ebenso wenig bekannt wie zum Einfluss der Erreger auf den Krankheitsverlauf.

## Pilzinfektionen



### Referent: M. Pfeifer

Aspergillen können verschiedene Krankheiten auslösen: ein Aspergillom, eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), eine Typ III allergische Aspergillose und die invasive Aspergillose (IPA) mit ihren Unterformen.

Die invasive Aspergillose kommt bei COPD mit einer Inzidenz von 1 bis 2% nur selten vor [52]. Wichtige Risikofaktoren sind die Therapie mit inhalativen oder systemischen Steroiden [53]. Auch virale Infektionen spielen eine Rolle [54]. Für den klinischen Alltag gibt es klare Definitionen zur invasiven pulmonalen Aspergillose (gesicherte, wahrscheinliche, mögliche IPA, Kolonisation). Zur Therapie kommen systemische und inhalative Antimykotika infrage. Voriconazol gilt als wirksamer als Amphotericin B [55]. Auch chirurgische Interventionen können erforderlich sein. In den letzten Jahren gibt es tendenziell eine Zunahme der Episoden von invasiver pulmonaler Aspergillose bei COPD-Patienten [56]. Die Letalität bei COPD ist mit 95% sehr hoch [55].

Zur Infektion mit Candida bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gibt es bisher keine relevante wissenschaftliche Literatur.

## Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, gastroösophagealer Reflux und COPD



### Referent: W. Randerath

Bei Patienten mit schwerer COPD wurden häufiger Störungen im Sinne einer Insomnie beschrieben, also reduzierte Schlafeffizienz, verlängerte Einschlaf latenz und gehäufte und verlängerte Wachphasen [57]. Ältere Studien aus den 1980er Jahren erwähnten hingegen keine nächtliche Atemstörungen bei obstruktiver Lungenerkrankung. Auch die Sleep Health Study kam zu dem Schluss, dass bei leichterer COPD Schlafstörungen nur dann vorkommen, wenn bei den Patienten gleichzeitig eine obstruktive Schlafapnoe vorliegt [58]. Die COPD-Erkrankung allein beeinflusst den Schlaf dagegen nicht.

## COPD und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Die Kombination aus COPD und obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) wird als Overlap-Syndrom bezeichnet [59]. Bei 22 von 26 COPD-Patienten, die wegen Tagesschläfrigkeit untersucht wurden, fand man gleichzeitig ein OSAS [60]. In der Sleep Heart Health Study waren die mehr als 1000 COPD-Patienten überwiegend leicht erkrankt [58]. Bei COPD-Patienten war der Respiratory Disturbance Index (RDI) mit 7,5/h sogar signifikant geringer als beim Vergleichskollektiv. Diese Daten sprechen dafür, dass die Koexistenz von COPD und OSAS eher zufällig ist und nicht durch einen pathophysiologischen Zusammenhang verursacht wird.

Dennoch stellt sich die Frage, ob das Schlafapnoe-Syndrom den Krankheitsverlauf bei Patienten mit COPD beeinflusst. Das Zusammentreffen beider Störungen ist immerhin bei 0,5 bis 1% der Bevölkerung über 40 Jahren zu erwarten. Bestand bei leichter COPD ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, war das Risiko schwerer und längerer Sauerstoffsättigungen dreißigmal grösser als ohne OSAS [58]. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung im Schlaf war bei Koexistenz beider Störungen signifikant geringer als bei Patienten, die entweder nur eine COPD oder nur eine obstruktives Schlafapnoe-Syndrom hatten [61]. Eine hypoxische Ateminsuffizienz entwickelte sich bei Patienten mit nächtli-

chen Untersättigungen schneller, so dass die Patienten auch signifikant früher eine Langzeitsauerstofftherapie benötigten [62]. In einer retrospektiven Studie war die hyperkapnische Ateminsuffizienz bei Patienten mit Overlap-Syndrom häufiger als bei COPD allein, obwohl die Betroffenen eine signifikant bessere Lungenfunktion ( $FEV_1/FVC$ ) hatten [63]. Eine sechsmonatige Therapie mit CPAP verbesserte die Blutgase bei Patienten mit Overlap-Syndrom signifikant, wobei die hyperkapnischen Patienten ein noch besseres Ansprechen zeigten [64].

Zum Zusammenhang zwischen Infekten, COPD und OSAS gibt es keine Daten, so dass die Frage der gegenseitigen Beeinflussung offen bleiben muss.

## COPD und gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Die Prävalenz des gastroösophagealen Refluxes ist bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom erhöht [65]. COPD-Patienten haben häufiger Symptome eines Refluxes und geben häufiger Schluckstörungen an, und bei 74% der Betroffenen mit COPD und GÖR traten respiratorische Symptome assoziiert mit Refluxepisoden auf [66]. Die pH-Metrie ergab einen pathologischen Reflux bei 62% der Patienten mit schwerer COPD [67]. Bemerkenswert war, dass diese Episoden in 58% der Fälle asymptomatisch waren. Außerdem fand sich eine 40-prozentige Koinzidenz zwischen gastroösophagealem Reflux und Desaturationen. Auch ein Zusammenhang von Refluxkrankheit mit Exazerbationen der COPD wurde nachgewiesen: In einer Querschnittsbefragung traten Exazerbationen doppelt so häufig auf, wenn bei den Patienten gleichzeitig ein Reflux bestand, nämlich 3,2 versus 1,6 Exazerbationen pro Jahr [68]. Auch eine japanische Untersuchung identifizierte Refluxsymptome als wichtigen Risikofaktor für respiratorische Exazerbationen [69].

Eine medikamentöse Therapie des Refluxes mit Lansoprazol über 12 Monate führte in einer kontrollierten Studie zu einer erheblichen Reduktion der COPD-Exazerbationen von 1,18 pro Jahr in der Vergleichsgruppe auf 0,34 pro Jahr in der Therapiegruppe [69]. Allerdings war in einer dänischen Fallkontrollstudie das Risiko für ambulant erworbene Pneumonien unter Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren signifikant erhöht, insbesondere während der ersten sieben Behandlungstage [70]. Bei H<sub>2</sub>-Blockern fand man solch eine Assoziation dagegen nicht.

## Fazit

Bei Patienten mit COPD ist ein gleichzeitiger gastroösophagealer Reflux mit vermehrten respiratorischen Symptomen verbunden. Außerdem erhöht der Reflux die Exazerbationsrate. Eine suffiziente medikamentöse Behandlung des Refluxes verbessert Beschwerden und reduziert Exazerbationen. Daten zu einem erhöhten Risiko ambulant erworbener Pneumonien unter Protonen-Pumpen-Inhibitoren müssten noch durch weitere Studien untermauert werden. Ein Zusammenhang zwischen Infekten und gastroösophagealem Reflux wurde bei COPD Patienten bisher nicht beschrieben.

## Mechanismen der Entzündungsreaktion



### Referent: C. Taube

Die meisten Untersuchungen zur Entzündungsreaktion während einer Exazerbation bei Patienten mit COPD stammen aus Querschnittsstudien. Die Probengewinnung erfolgte entweder durch induziertes Sputum oder bronchoskopisch. Es existieren nur wenige longitudinale Studien und bisher sind keine Studien über Autopsiematerial verfügbar.

### Entzündungszellen

Sowohl im Sputum als auch im Biopsiematerial waren bei akuten Exazerbationen Lymphozyten sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten vermehrt nachweisbar [71]. Kaum verändert war dagegen die Zahl der Makrophagen. Die Vermehrung der neutrophilen Granulozyten im Sputum war unabhängig vom Auslöser der Exazerbation, das heißt bei viral oder bakteriell bedingter Exazerbation waren die Zellzahlen nicht höher als ohne Erregerbefund [72]. In derselben Untersuchung wurden dagegen gewisse Unterschiede bei den eosinophilen Granulozyten dokumentiert, denn Virusinfekte führten zu höheren Eosinophilenzahlen im Sputum als bakterielle Infektionen.

### Chemokine

Der vermehrte Einstrom von Entzündungszellen in die Atemwege ist assoziiert mit erhöhten Konzentrationen von Chemokinen. In Bronchialbiopsien von intubierten Patienten mit Exazerbation war die Genexpression für IL-8 (CXCL8+) deutlich erhöht, wodurch das Anlocken der Neutrophilen erklärt werden kann [71]. Auch der lösliche IL-5-Rezeptor wurde bei akuter Exazerbation signifikant stärker exprimiert [73]. Produziert werden diese Chemokine unter anderem in Epithelzellen. So wurde in Kulturen von Bronchialepithelzellen nach Kontakt mit Rhinoviren die Konzentration von Eotaxin und von IL-8 hochreguliert [74]. Eine Londoner Arbeitsgruppe infizierte COPD-Patienten im GOLD Stadium II experimentell mit sehr niedrigen Konzentrationen von Rhinoviren und beobachtete den Verlauf über sechs Wochen [75]. Die zu Hause registrierten Peak flow-Werte fielen bereits wenige Tage nach Virusapplikation deutlich ab. Bei klinisch manifester Infektion war die FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert signifikant reduziert und gleichzeitig wurden in der Nasenspülflüssigkeit stark erhöhte Konzentrationen des Zytokins IL-8 nachgewiesen. Diese Daten sind der erste experimentelle Nachweis, dass durch eine Virusinfektion eine akute Exazerbation bei Patienten mit COPD induziert werden kann. Besonders interessant war, dass bei Patienten mit einer COPD im GOLD-Stadium II bereits sehr geringe Mengen an Rhinoviren, die bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Asthma kaum einen Effekt haben, eine Exazerbation auslösen konnten.

### Muster erkennende Rezeptoren

Toll-like-Rezeptoren (TLRs) sind an der Zelloberfläche und intrazellulär lokalisiert und haben die Aufgabe, Krankheitserreger zu erkennen. Sie ermöglichen der Zelle eine adäquate Reaktion auf das Pathogen. Forschern gelang bereits die Zuordnung spezifischer TLRs zu bestimmten Bakterien [10] und Viren [76]. Die experimentelle Infektion von Epithelzellen mit unterschiedlichen Erregern löst je nach Organismus unterschiedliche Reaktionen in der Zelle aus. Nach Erkennung durch die TLRs reguliert die Zelle eine Vielzahl von Genen entweder hoch oder hinunter [77]. Als weitere Muster erkennende Rezeptoren wurden in den letzten Jahren auch die NOD-like receptors (NOD: nucleotide-bin-

ding oligomerization domain-like receptors). Sie erkennen molekulare Muster auf Oberflächenstrukturen von Bakterien und bewirkten die Aktivierung von Immunzellen [78]. In Zukunft werden hierzu weitere Erkenntnisse erwartet.

### Fazit

Die Epithelzelle reagiert nach Kontakt mit dem Pathogen mit der Bildung bestimmter Chemokine. Diese locken eosinophile und neutrophile Granulozyten an den Ort der Entzündung. Dabei ist die Komposition der Entzündung abhängig vom auslösenden Pathogen. Bei bakteriellen Infekten dominieren neutrophile Granulozyten, wohingegen bei viralen Infekten auch eosinophile Granulozyten nachzuweisen sind. Die adaptive Immunität kommt erst später hinzu.

## Grippe- und Pneumokokkenimpfungen bei COPD



### Referent: H. Morr

### Verfügbare Impfstoffe

Zur Impfung gegen Influenza wird meist ein inaktivierter trivalenter Impfstoff verwendet, der zwei Influenzasubtypen (H1N1 und H3N2) sowie eine Influenza B-Kette enthält. Zusätzlich wurde ein intranasal zu applizierender, abgeschwächter Lebendimpfstoff entwickelt, der für gesunde 5- bis 49-Jährige zugelassen ist.

Der Pneumokokken-Impfstoff enthält Kapselpolysaccharide von 23 Serotypen von *S. pneumoniae*. Man verwendet ihn für COPD-Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsstadium. Auch eine inhalative Vakzination gegen Pneumokokken wurde entwickelt, die zu ähnlichen IgG-Antikörper-Titern führt wie der intramuskulär anzuwendende Impfstoff [79].

Für *H. influenzae* ist ein oraler Impfstoff mit abgetöteten Bakterienextrakten verfügbar. Er reduzierte in einer Studie die Inzidenz und die Dauer akuter Exazerbationen [80].

### Leitlinien-Empfehlungen

In der aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD wird die jährliche Influenza-Impfung empfohlen, denn sie führe zu einer erheblichen Reduktion der Morbidität und zur Abnahme sekundär auftretender Pneumonien [81]. Zur Pneumokokken-Impfung wird festgestellt, dass für ältere chronisch Kranke mit und ohne COPD die Vorteile der Impfung überwiegen, wenngleich eine eindeutige Evidenz fehlt, dass Exazerbationen reduziert werden. Die nationale Versorgungsleitlinie äußert sich in ähnlicher Weise; beide Impfungen „sollten empfohlen werden“ [82].

Auch die GOLD-Empfehlungen nehmen zu beiden Impfungen Stellung [83]. Zur Influenza-Impfung wird von einer 50-prozentigen Reduktion der Todesfälle berichtet. Die Impfung sei effektiver bei älteren COPD-Patienten und sollte jährlich erfolgen. Die Pneumokokken-Schutzimpfung wird bei COPD-Patienten über 65 Jahre empfohlen.

Europäische und amerikanische Fachgesellschaften (ATS/ERS) äußern sich zur Influenza-Schutzimpfung in ähnlicher Weise [84]. Die Pneumokokken-Schutzimpfung sei indiziert bei älteren Patienten unter Berücksichtigung der nationalen Empfehlungen. Dagegen raten die NICE COPD Guidelines von 2004, beide Impfungen „Patienten mit häufigen Exazerbationen“ anzubieten [84,85].

## Influenza und COPD-Exazerbationen

Assoziationen zwischen Exazerbationen und Virusinfektionen wurden in mehreren Studien nachgewiesen. In einer englischen Studie waren von insgesamt 39% virusbedingten Exazerbationen 16% durch Influenza ausgelöst worden [36]. Nach Rohde und Mitarbeitern waren 56% der COPD-Exazerbationen durch Viren ausgelöst (gegenüber 19% in der Kontrollgruppe) und 25% der Erreger waren Influenza-Viren [37]. Ein Cochrane-Review stellte 11 randomisierte, kontrollierte Studien zur Influenza-Vakzination zusammen [86]. In drei Originalarbeiten ging es um Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD und in fünf anderen Studien um chronisch Kranke, darunter zwischen 5% und 32% Lungenerkrankte. Nur eine der drei COPD-Studien war Placebo-kontrolliert. In dieser Untersuchung aus Thailand zeigte sich nach Influenza-Impfung eine geringere Exazerbationsrate und ein geringerer Anteil beatmeter Patienten, während die Mortalität nicht beeinflusst wurde [87]. Es bleibt insgesamt unklar, auf welcher Basis in den Leitlinien von einer 50-prozentigen Reduktion der Mortalität berichtet wird.

## Effizienz der Pneumokokken-Impfung bei COPD

Es ist methodisch schwierig, die Effizienz der Pneumokokken-Impfung zu zeigen. Studien erfordern eine sehr hohe Patientenzahl und eine lange Beobachtungsdauer. Außerdem wäre bei Hochrisiko-Patienten eine Placebogruppe nicht mehr realisierbar. Es ist nicht bekannt, welche Antikörper-Konzentrationen für einen effektiven Schutz vor der Infektion erforderlich sind. In bisher verfügbaren Assays werden zudem nicht nur spezifische, sondern auch unspezifische und funktionslose Antikörper erfasst.

Zur Pneumokokken-Vakzination bei COPD erschien 2006 ein Cochrane-Review [88]. Darin wurden 10 randomisierte, kontrollierte Studien analysiert, von denen vier mit COPD-Patienten durchgeführt wurden. Eine spanische Studie hatte als primären Endpunkt das Auftreten einer ambulant erworbenen Pneumonie [89]. Die Untersucher fanden diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften COPD-Patienten. In einer Subgruppen-Analyse zeigten sich signifikante Vorteile für jüngere Patienten unter 65 Jahre und für Betroffene mit einer FEV<sub>1</sub> unter 40% des Solls.

## Kombination beider Impfungen

In Japan wurde eine offene, randomisierte und kontrollierte Studie bei 167 COPD-Patienten durchgeführt [90]. 80 Patienten wurden gegen Influenza und 87 Patienten zusätzlich gegen Pneumokokken geimpft. Der primäre Endpunkt, die Zahl der akuten Exazerbationen, zeigte bei kombinierter Vakzination signifikante Vorteile im ersten Jahr. Die Häufigkeit von Pneumonien wurde dagegen nicht beeinflusst.

## Realität in der Praxis

Nur ein Teil der Patienten mit COPD und Asthma wird konsequent gegen Influenza und Pneumokokken geimpft. Bei einer Untersuchung von mehr als 2000 Patienten hatten 47% eine Influenza- und 15% eine Pneumokokken-Impfung erhalten [91]. Gründe für die Nicht-Impfung waren – abhängig vom Alter und vom Bildungsstatus – mangelnde Informationen und „keine Notwendigkeit“.

## Fazit

Forderungen in Leitlinien und von Fachgesellschaften, Risikopatienten bzw. chronisch Kranke konsequent gegen Influenza und Pneumokokken zu impfen, erscheinen nicht durchsetzbar. Auch ist in den Leitlinien die Aussage über eine Mortalitätsreduktion nicht hinreichend begründet. Die Akzeptanz der Impfungen ist insgesamt zu gering. Bei Patienten mit schwerer COPD, die in Disease Management-Programme aufgenommen werden, könnten Erinnerungssysteme (Reminder/Recall) Information und Aufklärung sicherstellen. Kontrollierte klinische Studien speziell mit COPD-Patienten wären notwendig, sind jedoch aufwendig durchzuführen und für die einzelnen Impfstoffe wahrscheinlich nicht zu realisieren.

## Bedeutung bakterieller Infektionen/Kolonisationen



Referent: C. Vogelmeier

### Beeinträchtigte Immunreaktionen durch Rauchen

Wenn Pathogene mit Epithelzellen interagieren, wird ein pathophysiologischer Teufelskreis ausgelöst, an dem sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem beteiligt ist. Rauchen unterdrückt bestimmte Teile des angeborenen Immunsystems, wie beispielsweise die Produktion von Defensinen. Aktuelle Ergebnisse aus der deutschen CAPNETZ-Studie zeigen, dass Pneumonie-Patienten, die Raucher waren, in der Rachenspülflüssigkeit signifikant geringere Konzentrationen von hBD-2 aufwiesen als nichtrauchende Pneumonie-Patienten [92]. Wurden Primärkulturen von Atemwegsepithelzellen Zigarettenrauch ausgesetzt, hatten die Zellen Probleme, mit *P. aeruginosa*-Bakterien fertig zu werden; die Koloniezahlen der Pseudomonaden waren signifikant höher als ohne Zigarettenrauch-Exposition. Die Makrophagenfunktion war bei COPD ebenfalls beeinträchtigt. Im Vergleich zu rauchenden oder nicht rauchenden Kontrollpersonen war in der BAL-Flüssigkeit von COPD-Patienten die Phagozytose am geringsten, nachdem die Makrophagen mit *S. pneumoniae* oder mit *H. influenzae* inkubiert worden waren [93].

### Bakterielle Kolonisation fördert Inflammation

Patienten mit COPD und gleichzeitiger chronischer Infektionen mit *H. influenzae* hatten im Sputum zehnmals höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen als Patienten mit chronischer Bronchitis, die mit denselben Erregern infiziert waren [94]. Bei klinisch stabilen COPD-Patienten waren die Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-12 im Sputum erhöht, wenn gleichzeitig eine bakterielle Kolonisation mit *H. influenzae* bestand [95]. Verstärkte inflammatorische Reaktionen in der BAL mit erhöhten Konzentrationen von IL-8, Matrix-Metalloproteinasen und Endotoxinen wurden auch bei anderen chronisch kolonisierten COPD-Patienten beobachtet [96].

Neben diesen Querschnittuntersuchungen wurden auch Längsschnittanalysen publiziert. So wurde bei 39 COPD-Patienten über den Verlauf von sechs Jahren untersucht, welche Folgen die Akquisition neuer Stämme von *M. catarrhalis* auf Entzündungsreaktionen hatte. Nach einer Neubesiedelung stiegen im Sputum die Konzentrationen von IL-8, TNF Alpha und Neutrophilen-Elastase an, während die von SLPI abnahmen [97]. Patienten mit mindestens drei Exazerbationen hatten im Sputum signifikant höhere Konzentrationen von IL-6 und IL-8 als COPD-Patienten mit zwei oder weniger Exazerbationen [98].

## Neue Bakterienstämme und Exazerbation

Um zu prüfen, ob Exazerbationen durch neue Bakterienstämme verursacht werden, wurden bei COPD-Patienten prospektiv jeden Monat Sputumproben mikrobiologisch untersucht [99]. Für diverse Bakterien (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) fanden sich bei Exazerbationen häufiger neue Stämme, während dies für *P. aeruginosa* nicht galt. Eine Untersuchung zu Pseudomonaden bei COPD ergab klinisch kaum Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Pseudomonas-Kolonisation und auch die Lungenfunktionswerte waren vergleichbar [11]. Bei Exazerbationen zeigten sich häufig neue Pseudomonas-Stämme und die Anwesenheit von Pseudomonaden verdoppelte die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation.

Bei schwerer Exazerbation ist eine Infektion mit Bakterien wahrscheinlich. Beatmete Patienten hatten zu 50% relevante bakterielle Infektionen in den distalen Atemwegen (zwischen  $10^2$  und  $10^7$  kolonieformende Einheiten potenziell pathogener Erreger pro Milliliter) [100]. Andere Autoren untersuchten Risikofaktoren bei Patienten mit akutem Lungenversagen, die beatmet werden mussten [101]. Infiltrate im Röntgenbild zum Zeitpunkt der Intubation waren der stärkste Prädiktor und waren mit einem signifikant geringeren Überleben assoziiert.

## Antibiotikatherapie der Exazerbation

Wenn Bakterien Entzündungsprozesse bei COPD verstärken, stellt sich die Frage, wann eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Die deutschen Leitlinien nehmen hier eine stringente und zurückhaltende Position ein. Antibiotika werden empfohlen bei sehr schwerer COPD, eventuell bei mehr als vier Exazerbationen pro Jahr und bei Zeichen der bakteriellen Infektion, wie Dyspnoe verbunden mit erhöhter Sputummenge und verstärkter Sputumpurulenz.

Für eine Cochrane-Analyse wurden 10 Studien ausgewählt, in denen Patienten mit COPD-Exazerbation über mindestens 5 Tage antibiotisch behandelt wurden [102]. Die Mortalität konnte durch Antibiotika im Vergleich zu Placebo um 30 bis 40% gesenkt werden. Auch wegen der geringen Studien- und Patientenzahl ist das Fazit der Autoren defensiv und sie weisen auf die fehlende Kontrolle für andere Interventionen wie Steroide und Beatmung hin.

Eine der bekanntesten Arbeiten zur COPD-Exazerbation unterscheidet drei verschiedene Typen von Exazerbationen, je nachdem ob von den Symptomen vermehrte Dyspnoe, erhöhtes Sputumvolumen und verstärkte Sputumpurulenz alle drei, nur zwei oder nur eins bestehen [103]. Die Rückbildung der Beschwerden innerhalb von 21 Tagen war in der Placebo-Gruppe ausgesprochen gut. Es fand sich daher auch kein großer Unterschied zwischen Antibiotika und Placebo. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Patienten keinen Röntgen-Thorax erhalten hatten, dass der Arzt die Antibiotika selbst auswählen konnte und dass die Patienten nicht nach Therapie mit oder ohne Steroide stratifiziert wurden. Allerdings zeigte sich auch in einer aktuellen, gut konzipierten randomisierten Studie kein eindeutiger Antibiotika-Effekt: COPD-Patienten mit leichter bis mittelgradiger Exazerbation und positiver Gram-Färbung im Sputum wurden alle mit Prednisolon behandelt und dann randomisiert in die 7-tägige Behandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure versus Placebo. Die Zeit bis zur Rückbildung der Beschwerden unterschied sich in den beiden Gruppen nicht [104].

## Prophylaktische Antibiotikagabe

In einer neuen Untersuchung wurden COPD-Patienten alle 8 Wochen 5 Tage lang mit Moxifloxacin oder mit Placebo behandelt [105]. Bei der Häufigkeit von Exazerbationen ergab sich kein Unterschied, die antibiotisch behandelten Patienten berichteten allerdings über eine etwas bessere Lebensqualität (SGRQ). In einer spanischen Studie wurde 400 mg Moxifloxacin über 5 Tage eingesetzt, um eine bestehende bakterielle Kolonisation zu eradizieren [106]. Dies gelang mit Moxifloxacin in 75% der Fälle, mit Placebo nur bei 30%. Nach 8 Wochen waren allerdings wieder gleich viele Patienten mit potenziell pathogenen Bakterien kolonisiert, so dass die Therapie keinen langfristigen Erfolg zeigte. Eine andere Möglichkeit besteht in der Inhalation von Aminoglykosid-Antibiotika. Dreizehn Patienten mit multiresistenten Pseudomonaden inhalierten über 2 Wochen jeweils zweimal täglich mit 300 mg Tobramycin [107]. Im Vergleich zu der Zeit vor Beginn der Inhalation konnte die Exazerbationsrate um 42% gesenkt werden, und die Konzentrationen von IL-1 $\beta$ , IL-8 und ECP nahmen signifikant ab. Allerdings wurde keine Kontrollgruppe untersucht und der bloße Vorher-Nachher-Vergleich ist schwer zu bewerten.

## Fazit

Bei rauchenden COPD-Patienten ist die Funktion des angeborenen Immunsystems eingeschränkt. Eine bakterielle Kolonisation ist bei COPD als potenziell ungünstig zu bewerten, denn sie verstärkt Entzündungsreaktionen. Welche Rolle Antibiotika bei Exazerbationen spielen, ist bisher nicht hinreichend geklärt. Mit den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten gelingt es nicht, die bakterielle Kolonisation dauerhaft zu eradizieren.

## Antibiotikatherapie bei COPD-Exazerbationen



### Referent: M. Lorenz

Infektionen spielen bei COPD-Exazerbationen eine wichtige Rolle. Wenn pathogene Erreger nachgewiesen wurden, war der Abfall der FEV<sub>1</sub> stärker und die Patienten mussten länger stationär behandelt werden [72]. Bei ambulant erworbener Pneumonie ergaben sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich Bakteriämie oder Beatmung in den Untergruppen mit und ohne gleichzeitig bestehende COPD [108]. Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die gleichzeitig eine COPD hatten, waren jedoch durchschnittlich älter, hatten häufiger einen septischen Schock und waren länger im Krankenhaus [109]. Die Letalität wurde durch die COPD nicht beeinflusst.

Umgekehrt zeigten akut exazerbierte COPD-Patienten einen rascheren Krankheitsbeginn, häufiger Fieber, ausgeprägtere Auskultationsbefunde und eine schlechtere Oxygenierung, wenn sie an einer Pneumonie erkrankt waren [110]. Die Behandlung erforderte bei Pneumonie-Patienten häufiger die Aufnahme auf die Intensivstation mit invasiver Beatmung und die Letalität war höher.

In einer Sammelstatistik aus drei europäischen Studien wurde die Erregerdiagnostik bei Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis (mittlere FEV<sub>1</sub> 30% des Solls) zusammengefasst [111]. Die häufigsten Erreger waren *H. influenzae* (31%), gefolgt von gramnegativen Enterobakterien, Pneumokokken und *P. aeruginosa* (11%). In einer spanischen multizentrischen Studie bei pneumonischer akut exazerbierter COPD wurden Bakterien insgesamt seltener isoliert, abgesehen von Pneumokokken bei 43% der Patienten [112]. Es bestand ein Zusam-

menhang zwischen Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und Häufigkeit eines Bakteriennachweises: Pseudomonaden kamen häufiger bei schwer betroffenen COPD-Patienten vor, während Staphylokokken und Pneumokokken eher bei mittelgradiger Lungenfunktionseinschränkung nachgewiesen wurden [113]. Dabei handelt es sich um eine kleine, monozentrische Studie, bei der die Zahl der Patienten mit Bronchiektasen nicht bekannt ist.

### Indikationen zur Antibiotikatherapie

Zur klinischen Diagnose bakterieller Exazerbationen eignet sich die Sputumfarbe [114]. Grünes, purulentes Sputum ist sensitiv und spezifisch für eine hohe bakterielle Keimlast. In derselben Studie war der Therapieerfolg vergleichbar gut, wenn Antibiotika nur denjenigen Patienten verabreicht wurden, die purulentes Sputum hatten.

Als Laborparameter zur Differenzialdiagnose der Entzündung eignet sich das Procalcitonin. In einer multizentrischen Untersuchung aus Basel orientierte sich die Antibiotikatherapie in einer Patientengruppe ausschließlich am Procalcitonin-Spiegel (mindestens 0,25 ng/ml) und nicht an der klinischen Situation [115]. Die Vergleichsgruppe wurde nach den üblichen Kriterien behandelt. Die Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege, die in die Procalcitonin-Gruppe randomisiert wurden, erhielten nur zu 23% Antibiotika, während es in der Vergleichsgruppe 73% waren. Der klinische Erfolg der Therapie war ähnlich, ebenso wie die Therapie auf der Intensivstation und die Letalität. Aufgrund des geringeren Antibiotikaverbrauchs wurden erhebliche Kosten gespart. Einschränkend muss erwähnt werden, dass nur wenige exazerbierte COPD-Patienten in der Procalcitonin-Gruppe behandelt wurden.

In einer Cochrane-Analyse ergaben sich Vorteile der Antibiotikatherapie bei akuter Exazerbation hinsichtlich Letalität und Therapieversagen [102]. Bessere Ergebnisse nach Antibiotikatherapie sind nach einer anderen Meta-Analyse bei Patienten mit schweren Exazerbationen zu erwarten [116].

### Dauer der Antibiotikatherapie und Antibiotika-Auswahl

Neuere Studien verdeutlichen, dass bei akuter Exazerbation 5 Tage Therapie mit Antibiotika ausreichend sind. In einer Meta-Analyse zeigten sich keine Unterschiede im Therapieerfolg zwischen konventioneller und kurzer Behandlungsdauer [6]. Antibiotika der Gruppe I und Gruppe II wurden in einer weiteren Meta-Analyse miteinander verglichen [117]. Dabei ergab sich ein geringer Vorteil der Gruppe II (Amoxiclav, Makrolide, Cephalosporin-Gruppe II/III und Fluorchinolone). In der MOSAIC-Studie war die Zeit bis zum Erreichen des ersten Studienendpunktes (Therapieversagen, nächste Exazerbation oder zusätzliche antimikrobielle Therapie) länger, wenn die Patienten mit Chinolonen behandelt wurden [118]. COPD-Patienten mit akuter bakterieller Exazerbation hatten in der ETIC-Studie ein längeres infektfreies Intervall, wenn sie mit Levofloxacin und nicht wie die Vergleichsgruppe mit Clarithromycin behandelt wurden [119]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Antibiotikatherapie der akuten Exazerbation gruppiert die Empfehlungen zur Antibiotikatherapie nach dem klinischen Schweregrad der Erkrankung. Antibiotika werden bei purulentem Sputum empfohlen (Stockley Typ 2). Bei schweren Exazerbationen spielen gramnegative Erreger eine größere Rolle, was bei der Antibiotikaauswahl berücksichtigt werden muss.

### Fazit

Eine ambulant erworbene Pneumonie ist ein Risiko für COPD-Patienten. Klinische Scores und die Bestimmung des Procalcitonin helfen bei der Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie. Die heute gültigen Empfehlungen zur Antibiotikatherapie der akuten Exazerbation basieren auf suboptimal durchgeführten Studien. Die Leitlinien stützen sich mehr auf Expertenempfehlungen als auf wissenschaftliche Evidenz.

### Therapie chronischer Besiedelungen bei COPD und Bronchiektasen



Referent: T. Welte

#### Bronchiektasen bei COPD

Die Ätiologie der Bronchiektasen ist vielfältig und umfasst vorbestehende bronchopulmonale Erkrankungen, kongenitale Syndrome und infektiöse Ursachen. Bei COPD können Bronchiektasen Resultat einer chronischen Besiedelung oder Infektion mit pathogenen Erregern sein. Die chronisch persistierende Infektion verschlechtert die Sekretclearance und schädigt die Bronchialwand. Pathologisch anatomisch findet man Infiltrationen und Destruktionen im Gewebe. Die Entzündungsreaktion des Wirtes verstärkt die Lungenschädigung.

Zur Häufigkeit von Bronchiektasen bei COPD gibt es keine guten prospektiven Studien. Die größte Untersuchung umfasst lediglich 110 Patienten [120]. Von den Patienten mit akuter Exazerbation hatten 29% Bronchiektasen; in zwei anderen Studien waren es 31% beziehungsweise 50%. Untersucht man Gewebe explantierter Lungen, hatte jeder Dritte bis jeder Vierte lungentransplantierte Bronchiektasen. Je stärker ausgeprägt die radiologischen Veränderungen sind, desto mehr Erreger lassen sich nachweisen und desto mehr Lungensegmente sind befallen [121]. In einer der besten Untersuchungen wurden bei Patienten mit COPD, exazerbierter Bronchitis und bei gesunden Personen die Keimzahlen aus Proben bestimmt, die mit der geschützten Bürste entnommen wurden [122]. Bei stabiler COPD wurden *H. influenzae* (17%) am häufigsten angezüchtet, gefolgt von *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* und Enterobakterien, während *P. aeruginosa* nur bei 1% der Patienten nachgewiesen wurden. Patienten mit Exazerbationen hatten zu 9% einen Pseudomonasnachweis, während man in 30% *H. influenzae* anzüchten konnte. Eine erniedrigte FEV<sub>1</sub> war ein signifikanter Risikofaktor für eine chronische Infektion mit pathogenen Erregern. Wurden COPD-Patienten mit und ohne Bronchiektasen miteinander verglichen, traten bei Patienten mit Bronchiektasen signifikant häufiger Pneumonien auf [123]. Diese Ergebnisse sollten bei Patienten mit COPD dazu veranlassen, zusätzlich zum Röntgen-Thorax ein HRCT durchzuführen.

#### Antibiotika-Strategien

Für chronisch infizierte Patienten bieten sich verschiedene Antibiotika-Strategien an: Eradikation der ersten Kolonisation, Dauertherapie der chronischen Infektion (beispielsweise mit inhalativen Antibiotika), antiinflammatorische Behandlung mit Azithromycin oder anderen Makroliden. Auch Impfstrategien gegen die oben genannten Erreger gehören in diesen Kontext.

#### Eradikationstherapie

Bei Patienten mit Mukoviszidose ist die Eradikationstherapie der frischen Kolonisation mit *P. aeruginosa* zwar bei 80% der Patienten erfolgreich [124], sie verhindert jedoch nicht, dass sich im

weiteren Verlauf erneut Bakterien ansiedeln. Bei Patienten mit COPD kann man nach den bisher vorliegenden Daten recht sicher sein, dass der Versuch einer Eradikation mit Breitspektrumantibiotika nicht hilfreich ist [106]. Die Rate der Wiederbesiedelung ist hoch. Außerdem ist die Rate an Nebenwirkungen unter einer längerdauernden Therapie mit oralen Antibiotika nicht zu unterschätzen.

### Exazerbationsprophylaxe

In der PULSE-Studie (Pulsed moxifloxacin Usage and its Long-term impact on the reduction of Subsequent Exacerbation) erhielten 1149 Patienten mit stabiler COPD alle 8 Wochen einen Kurs Moxifloxacin (400 mg/die über 5 Tage) [105]. Der primäre Endpunkt war die Zahl der akuten Exazerbationen. In der Per Protocol-Gruppe ergab sich ein signifikanter Vorteil der Antibiotikatherapie, nicht jedoch in der ITT-Gruppe. Ein „studientechnisches Problem“ bestand darin, dass die Patienten insgesamt relativ wenig Exazerbationen aufwiesen. Im Vergleich zu den 1990er-Jahren sind COPD-Patienten heutzutage aufgrund einer erfolgreichen multimodalen Therapie klinisch deutlich stabiler. Außerdem war in der PULSE-Studie die Drop-out-Rate mit 40 Prozent relativ hoch, was sich nachteilig auf die statistische Power auswirkte.

Antibiotika als Exazerbationsprophylaxe wurden auch in einer anderen kontrollierten Studie untersucht. Hier erhielten 109 COPD-Patienten über 12 Monate entweder 250 mg Erythromycin pro Tag oder Placebo [125]. Die Zahl der Exazerbationen war unter Erythromycin signifikant niedriger und das Überleben besser. Bedauerlicherweise sah das Studiendesign keinen Erregernachweis vor.

### Inhalative Antibiotika

Zur Wirksamkeit inhalativer Antibiotika liegen mehrere Untersuchungen bei Mukoviszidosepatienten vor, die in einer aktuellen Übersichtsarbeit zusammengefasst wurden [126]. Mit Tobramycin ließen sich Verbesserungen der FEV<sub>1</sub> nachweisen und die Zahl von Exazerbationen und Hospitalisationen nahm ab. Auch Colistin wurde in kleineren Studien untersucht. Die Arbeitsgruppe am Brompton Hospital veröffentlichte einen direkten Vergleich zwischen Colistin und Tobramycin, dessen Ergebnisse allerdings schwer zu interpretieren sind, weil fast alle Patienten vor Studienbeginn mit Colistin inhaliert hatten [127]. Die neu entwickelte Substanz Aztreonamlysin zur Inhalation (Cayston®) wurde für Erwachsene mit CF von der EMEA inzwischen positiv bewertet und auch von der FDA zugelassen. Seit dem 1. April 2010 ist das Präparat in Deutschland verfügbar.

Noch weniger Erkenntnisse gibt es zu Patienten mit Bronchiektasen ohne Mukoviszidose. Studien wurden über maximal 12 Monate durchgeführt und zeigten keinen günstigen Effekt einer Antibiotikatherapie auf Lungenfunktion, Blutgase oder Lebensqualität. Zum Teil ist dafür eine unzureichende Studienplanung verantwortlich. Eine kleine Studie zur Wirksamkeit von 2 × 300 mg Tobramycin bei 30 Patienten mit Bronchiektasen ergab keine signifikanten Vorteile gegenüber Placebo bei Lungenfunktion und stationären Behandlungen [128]. Da der Medikamentenpreis rund 50€ pro Ampulle beträgt, ist die Therapie sehr kostspielig. Mit dem neu entwickelten inhalativen Ciprofloxacin in einem Pulverinhalator wird derzeit eine große Phase III-Studie bei CF-Patienten durchgeführt; bei Bronchiektasie-Patienten läuft parallel eine Phase II-Prüfung.

In der Intensivmedizin werden zur Applikation inhalativer Antibiotika neue Membranvernebler eingesetzt, mit deren Hilfe Medikamente bis ins Lungeninterstitium hinein transportiert werden können. Erste Ergebnisse mit Amikacin zur Eradikation wirken überzeugend, und auch die klinischen Parameter entwickelten sich günstig. Für die genauere Bewertung müssen die Ergebnisse der geplanten Phase III-Studie abgewartet werden.

### Antiinflammatorische Wirkung von Azithromycin

Für das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin wurden diverse antientzündliche Effekte beschrieben, wie Inhibition von TNF- $\alpha$  und Zytokinen. Bei Mukoviszidose hat sich Azithromycin in 4 großen doppelblinden Studien als wirksam erwiesen und wurde dabei täglich oder dreimal wöchentlich appliziert. Bei pseudomonasinfizierten Patienten mit CF wurde gezeigt, dass IL-8 inhibiert und die Biofilmbildung der Bakterien supprimiert wird [129]. Bei 11 Patienten mit Bronchiektasen wurde Azithromycin in einer offenen Studie über 6 Monate verabreicht, ohne dass Änderungen der Lungenfunktion verzeichnet werden konnten [130]. Unter Azithromycin nahm jedoch die Zahl der Exazerbationen signifikant ab (von 16 auf 5). Nach Lungentransplantation wirkte Azithromycin krankheitsmodifizierend und reduzierte Abstoßungsreaktionen und Bronchiolitis obliterans-Syndrom [131]. Ebenfalls diskutiert wird sein Nutzen bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen.

### Fazit

Zwischen COPD und Bronchiektasie gibt es Überschneidungen. Die Identifikation der Patienten mit Bronchiektasen ist wichtig, denn in dieser Subgruppe kommen chronische bakterielle Infektionen häufiger vor. Geeignete Antibiotikastrategien für chronisch infizierte COPD-Patienten müssen noch entwickelt werden.

### Sind die Leitlinien auf dem Stand des Wissens?



#### Referent: H. Worth

Die aktuelle Version der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der DGP zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD stammt aus dem Jahr 2007 [1]. Seither sind mehrere Arbeiten erschienen, die neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie betreffen.

### Neues zur Diagnostik und zur Schweregrad-Einschätzung

Die SAPALDIA-Kohorte aus der Schweiz, deren Beobachtung im Jahr 1991 begann, umfasst 610 COPD-Patienten sowie 6671 Personen ohne Asthma. Eine Nachuntersuchung der 519 Patienten (85%) im GOLD-Stadium I zeigte einen stärkeren Abfall der FEV<sub>1</sub> über 11 Jahre, wenn mindestens eines der Symptome Husten, Auswurf oder Atemnot dokumentiert worden war, im Vergleich zum Langzeitverlauf bei symptomfreien Patienten [132]. Wenn das Ausmaß der Obstruktion mit dem Parameter FEV<sub>1</sub>/VC < 70% beurteilt wird, kann es zu Fehleinschätzungen kommen, wie eine Auswertung von 1503 Lungenfunktionstests ergab [133]: Bei älteren Patienten wurde bei Verwendung dieser fixierten Grenze die Diagnose COPD zu häufig gestellt. Auch die Wertigkeit der Broncholyse-Reaktion ist nach neueren Daten zu relativieren. Mit einer intensiven Broncholyse (Ipratropiumbromid 80  $\mu$ g, nach 60 Minuten gefolgt von Salbutamol 400  $\mu$ g, 30 Minuten später Spirometrie) zeigten 60% der Patienten in GOLD-Stadium II eine positive Reaktion, definiert als Anstieg der FEV<sub>1</sub> über

12% oder über 200 ml absolut [134]. Selbst in den Stadien III oder IV ließ sich auf diese Weise noch bei 50% bzw. 20% der Patienten eine Broncholyse erreichen.

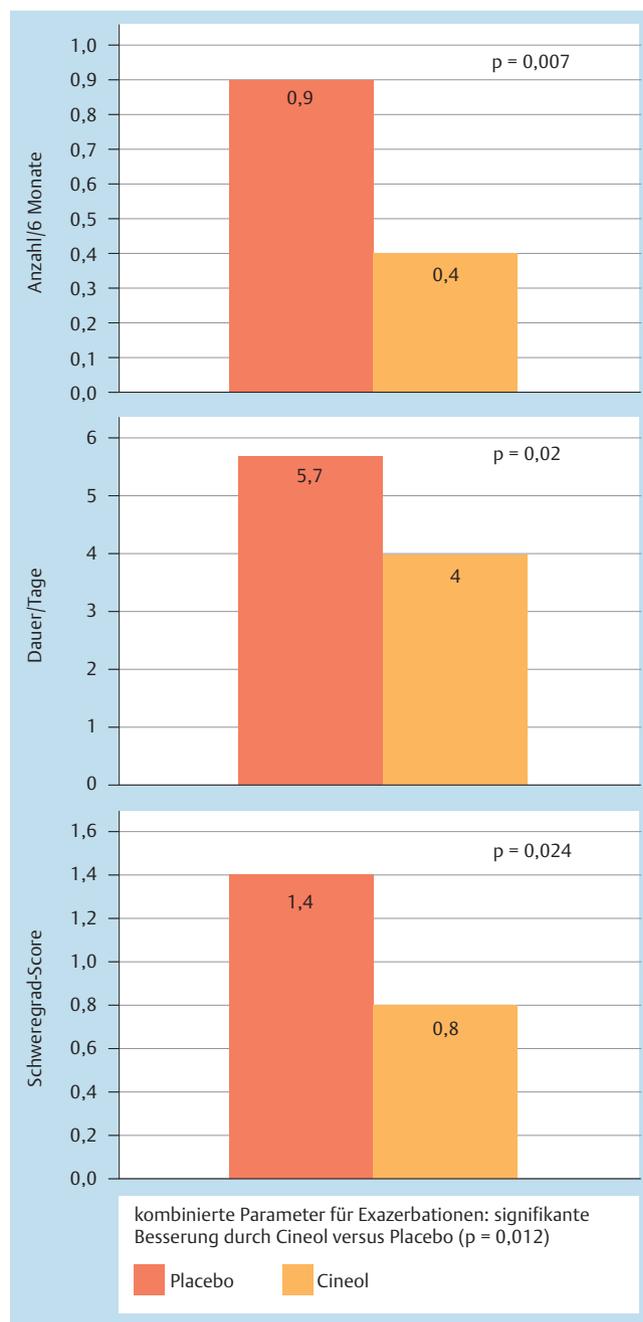
Der BODE-Index beinhaltet die Komponenten Body Mass Index, Atemwegsobstruktion, Dyspnoe und körperliche Aktivität, ausgedrückt als Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests. Dieser Score wurde bei 207 Patienten prospektiv hinsichtlich der Mortalität validiert [135]. Als Variante wurde kürzlich der BODact-Score entwickelt, wobei „act“ sich auf die körperliche Aktivität pro Woche durch Gehen oder Fahrradfahren bezieht anstatt auf den 6-Minuten-Gehtest [136]. Der BODact-Score war ebenfalls signifikant mit der Mortalität über 1 bis 5 Jahre assoziiert, wenn die körperliche Aktivität in die Gruppen < 1 Stunde, 1 bis 2 Stunden, 2 bis 4 Stunden oder mehr als 4 Stunden pro Woche eingeteilt wurde. Wie deutlich die körperliche Aktivität mit dem GOLD-Stadium korreliert, wurde auch in einer neuen Studie aus Großhansdorf gezeigt. Mithilfe des SenseWear-Armbandes dokumentierten die Forscher, dass mit zunehmendem Schweregrad der COPD das Aktivitätsniveau deutlich abnahm [137]. Dabei zeigte auch ein Teil der Patienten im Stadium I bereits eine reduzierte körperliche Aktivität, also diejenige Patientengruppe, die normalerweise keine explizite Empfehlung zu körperlichem Training erhält.

Ein neues Instrument zur Diagnostik ist der CAT-Score (COPD Assessment Test) [138]. Er besteht aus acht Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 zu beantworten sind, beispielsweise „ich habe viel Energie“ oder „ich huste nie“. Als beste Punktzahl ergibt sich 0 und als schlechteste 40 ([www.CATestonline.org](http://www.CATestonline.org)). Im stabilen Intervall hatten COPD-Patienten einen Mittelwert von 17 und bei Exazerbationen einen Durchschnittswert von 21 [138]. Der CAT fokussiert die Kommunikation zwischen Arzt und Patient und kann eine Hilfe für therapeutische Entscheidungen sein. Dagegen dient er nicht der funktionellen Beurteilung oder der Diagnostik der COPD. Die CAT-Ergebnisse korrelierten mit dem Lebensqualitäts-Score SGRQ.

### Neues zur Therapie

Nach den 2007 erschienenen Leitlinien richtet sich das Ausmaß der Therapie nach dem Schweregrad der COPD. Zur Behandlung von Patienten im Stadium II (mittelgradig erkrankt) ergab die UPLIFT-Studie neue Erkenntnisse [134]. Von den 5756 COPD-Patienten waren 46,6% im GOLD-Stadium II. Unter Tiotropium ergab sich über vier Jahre signifikant geringerer Verlust der post-bronchodilatatorischen FEV1 von nur 43 ml pro Jahr im Vergleich zu Placebo mit 49 ml pro Jahr [139]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, war bei Patienten besser, die mit Tiotropium behandelt wurden. Zusätzlich war die Zahl der Exazerbationen in der Tiotropium-Gruppe um 20% geringer als unter Placebo (0,70 versus 0,56 Exazerbationen pro Jahr).

Die TORCH-Autorengruppe publizierte eine neue Analyse, die sich auf die 2156 Patienten im GOLD-Stadium II bezieht [140]. Die Kombination aus Salmeterol und Fluticason reduzierte die Todesfälle um 33% und die Zahl der Exazerbationen um 31% gegenüber Placebo. Bessere Ergebnisse erzielten die Verum-Patienten auch hinsichtlich der Lebensqualität (SGRQ) und der Reduktion des FEV1-Abfalls über drei Jahre. Für die neue Ausgabe der COPD-Leitlinie werden die Ergebnisse aus diesen beiden großen Studien berücksichtigt. Hinsichtlich inhalativer Steroide bleibt das Problem, das diese Substanzgruppe möglicherweise das Pneumonie-Risiko erhöht: In der TORCH-Studie war unter Fluticason das Risiko etwa 50% höher [141], und auch ein systematischer Review ergab häufigere Pneumonien unter inhalativen Steroiden, insbe-



**Abb. 1** Auswirkungen von Cineol auf Häufigkeit, Schwere und Dauer der Exazerbationen [143].

sondere wenn sie in hoher Dosierung verabreicht worden waren [142]. Einschränkend muss man feststellen, dass die Pneumonie-Diagnose häufig ohne Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgte. Auch müssen mögliche Confounder wie Alter, Lungenfunktion oder jahreszeitliche Schwankungen beachtet werden. Eine aktuelle Meta-Analyse zu Budesonid (320 bis 1280 µg pro Tag) ergab bei COPD-Patienten kein erhöhtes Pneumonie-Risiko [8].

Die primär als Mukopharmakon eingesetzte Substanz Cineol, die in größeren Mengen in Eukalyptusöl vorkommt, hat möglicherweise zusätzlich antiinflammatorische Eigenschaften. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 220 Patienten wurde Cineol zusätzlich zur üblichen COPD-Therapie eingenommen [143]. Häufigkeit, Schwere und Dauer von respiratorischen Exazerbationen nahmen unter Cineol im Vergleich zu Placebo signifikant ab

• **Abb. 1.**

Ende 2009 wurde das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Indacaterol zugelassen. Die Substanz gewährleistet einen schnellen Wirkeintritt und eine lang anhaltende Bronchodilatation. In Studien verbesserten sich Symptome, Lebensqualität und Überblähung. Die Verträglichkeit war gut, bis auf einen transienten Husten, der etwa 20% der Patienten betraf. Indacaterol könnte für COPD eine Therapieoption ab Schweregrad II (GOLD) werden.

Noch in der klinischen Entwicklung befindet sich der PDE4-Inhibitor Rofluminalast. Die Substanz reduziert die Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen. In zwei klinischen Studien mit mehr als 3000 COPD-Patienten wurde die Substanz einmal täglich in einer Dosierung von 500µg angewendet. Nach einer Therapiedauer von 52 Wochen waren sowohl die prä- als auch die postbronchodilatatorischen FEV1-Werte signifikant besser als unter Placebo [144]. Unter Verum traten Exazerbationen seltener auf. Die Wirkung einer Add-on-Therapie wurde bei Patienten untersucht, die bereits Salmeterol oder Tiotropium erhalten hatten. Wurde Rofluminalast hinzugegeben, verbesserten sich die prä- und die post-bronchodilatatorisch gemessenen FEV1-Werte gegenüber Placebo [145]. Allerdings beendeten Patienten aus der Verum-Gruppe die Studie häufiger vorzeitig als Patienten der Placebo-Gruppe. Insbesondere zu Beginn der Behandlung kam es unter Verum nicht selten zu Übelkeit, Diarrhö und Gewichtsverlust.

Ein genereller Aspekt ist die teilweise mangelnde Therapiebereitschaft der COPD-Patienten. Nach einer aktuellen Analyse beendeten viele Patienten die verschriebene medikamentöse Therapie vorzeitig [146]. Ärzte sollten sich zukünftig mehr darum bemühen, die Therapie-Adhärenz ihrer Patienten zu erfassen und sie gegebenenfalls durch geeignete Maßnahmen zu verbessern, insbesondere durch Einsatz einer strukturierten Patientenschulung.

## Apparative Therapie der COPD-Exazerbation



**Referent: M. Pfeifer**

Für die Pathophysiologie der obstruktiven Ventilationsstörung sind vor allem die Obstruktion und die massive Überblähung bedeutsam. Determinanten der Hyperinflation sind Atemminutenvolumen (Atemfrequenz und Atemzugvolumen), das Verhältnis von In- zu Expiration sowie die expiratorische Zeitkonstante (Resistance  $\times$  Compliance).

### Nicht-invasive Beatmung

Als Standardtherapie der schweren COPD-Exazerbation gilt heute die nicht-invasive Ventilation (NIV). Die randomisierten Studien zeigen einen eindeutigen Nutzen der NIV mit einer signifikanten Reduktion endotrachealer Intubationen und einer Verbesserung der Mortalität [147].

In einer aktuellen Originalarbeit wurde die NIV doppelblind mit einer Schein-Beatmung verglichen und zwar bei 75 randomisierten Patienten mit schwerer COPD-Exazerbation ( $pH < 7,35$ ,  $pCO_2 > 50$  mmHg) [148]. In den ersten drei Tagen benötigten signifikant weniger NIV-Patienten eine endotracheale Intubation (13,5% versus 34% der Schein-Beatmeten), und auch die Liegedauer auf der Station war kürzer. Trotz ihres nachgewiesenen Nutzens wird die nicht-invasive Beatmung auf gemischten Intensivstationen jedoch noch immer nicht ausreichend häufig bereitgestellt.

## Lungenemphysem und dynamische Überblähung

Die nicht-invasive wie die invasive Beatmung von Patienten mit Lungenemphysem setzt ein profundes Wissen der pathophysiologischen Veränderungen der Erkrankung voraus. Insbesondere die Erkennung und das Management der dynamischen Überblähung unter Beatmung erfordert von dem Behandler am Krankenbett eine detaillierte Analyse, um frühzeitig eine nicht suffiziente Beatmungssituation zu erkennen und um adäquat reagieren zu können.

Die Überblähung ist auch meist der Grund für Triggerprobleme, wenn der Patient in der Aufwachphase von einer kontrollierten zur augmentierten spontanen Beatmung umgestellt wird. Die „elektromechanische“ (= Zwerchfellaktivität zu Beatmungsgerät) Kopplung ist nicht gewährleistet, wie Ableitungen der Zwerchfellaktivität zeigen. Um diese Situation zu verbessern, wurde vor mehr als 10 Jahren ein intelligentes System entwickelt, das NAVA (Neurally adjusted ventilatory assist) [149]. Über eine Ösophagus-Sonde, die mit einer Magensonde kombiniert ist, wird die elektrische Aktivität des Zwerchfelles abgeleitet, also ein EMG des Zwerchfelles registriert. Dabei wird die Aktivität nicht nur als Ja-Nein-Antwort erfasst, sondern es wird registriert, wie stark der Impuls der Zwerchfellaktivität ist. Dieses Signal wird im System verarbeitet und dient zur Steuerung des Ventilators. Eine registrierte Zwerchfellexzitation löst sofort eine Druckabgabe des Beatmungsgerätes aus. Damit wird jede eigene Atemaktivität des Patienten zeitnah umgesetzt. Im Unterschied dazu kommt es bei konventioneller Beatmung zu einer Zeitverzögerung zwischen der Atemaktivität des Patienten und der Beatmung durch den Ventilator, denn Druck wird erst dann generiert, wenn das Zwerchfell sich kontrahiert und es zu einer Volumenverschiebung kommt. Auch wenn das Verfahren noch in den Kinderschuhen steckt und noch wenige klinische Erfahrungen und Studien vorliegen, hat NAVA ein fassbares Potenzial für eine Verbesserung der Beatmungssteuerung bei COPD-Patienten mit Exazerbationen.

## Weaning

Patienten mit COPD gehören zu den „klassischen“ Weaning-Versagern. Die nicht-invasive Beatmung nach Extubation ist daher für diese Patienten günstig. Eine Meta-Analyse ergab eine Reihe von Vorteilen, wie geringere Mortalität, weniger beatmungsassoziierte Pneumonien sowie kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation und in der Klinik [150]. Ohne NIV mussten in einer neueren Studie hyperkapnische Patienten mit chronischer Lungenerkrankung häufig innerhalb der ersten 24 Stunden re-intubiert werden [151]. Mit NIV war eine Re-Intubation signifikant seltener erforderlich (15% versus 48% ohne NIV), und wenn, dann eher zwischen 24 und 28 Stunden nach Extubation. Beatmete COPD-Patienten sollten daher direkt nach der Extubation eine nicht-invasive Beatmung erhalten.

Prädiktoren für das Weaning-Versagen wurden von einer italienischen Arbeitsgruppe untersucht [152]. Mechanische Faktoren erwiesen sich als besonders relevant, vor allem eine nicht ausreichende inspiratorische Muskelkraft.

## Physiotherapie

Die physiotherapeutische Betreuung beatmeter Patienten ist in Deutschland auch auf Intensivstationen üblich. Anders ist die Situation in den USA, wo kürzlich die erste randomisierte, kontrollierte Studie zum Nutzen der Physiotherapie bei beatmeten Patienten publiziert wurde [153]. Die Patienten erhielten auf der Intensivstation zweimal täglich für 30 Minuten Physiotherapie.

Diese wirkt sich günstig auf die körperliche Aktivität aus, und bei der Entlassung aus dem Hospital konnten sich 59% der mit Physiotherapie behandelten Personen im Unterschied zu nur 35% in der Kontrollgruppe wieder selbstständig versorgen („functional independence“).

### Extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination

Eine neue und extrem spannende Entwicklung ist die Verwendung von extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Eliminationsverfahren bei schwerer Hyperkapnie. Bisher wurden die Verfahren fast ausschließlich bei ARDS-Patienten unter kontrollierter Beatmung verwendet. In einzelnen Fallserien konnte gezeigt werden, dass die Verfahren auch an wachen Patienten effektiv sind und über die Elimination des CO<sub>2</sub> die Atemlast der Patienten reduziert und der Anteil der Spontanatmung verbessert [154] werden. Aktuell werden neuere veno-venöse Systeme mit kleineren Pumpen entwickelt, die trotz geringerer Flussraten effektiv CO<sub>2</sub> auswaschen. Diese neuen Systeme haben den Vorteil, dass auf dicklumige Katheter verzichtet werden kann zu Gunsten kleinerer Katheter. Sind bisher noch zwei Zugänge erforderlich, werden in naher Zukunft doppellumige Katheter für die veno-venösen extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Eliminationsverfahren zur Verfügung stehen. Es ist anzunehmen, dass die Verfahren in Zukunft eine wichtige Rolle für die Behandlung der schweren hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz des exazerbierten COPD-Patienten einnehmen werden.

### COPD als chronisch-inflammatorische Erkrankung

Referent: H. Watz

Die COPD ist eine chronisch-inflammatorische Erkrankung. Wesentliches Charakteristikum ist die neutrophile Atemwegsentzündung. Diese ist stärker ausgeprägt in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung [15], und korreliert negativ mit dem FEV<sub>1</sub> [155].

Zusätzlich ist eine systemische Inflammation zu beobachten, die den sogenannten „extrapulmonalen Auswirkungen“ der Erkrankung zugeordnet wird. So sind bei COPD-Patienten erhöhte Konzentrationen von Fibrinogen und CRP auch in der stabilen Krankheitsphase im peripheren Blut nachweisbar [156]. Die Lang Health Study zeigte außerdem auf, dass die Mortalitätsrate von Patienten mit COPD mit höheren Konzentrationen des CRP steigt [157].

Höhere CRP-Konzentrationen gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher. [158]. Bei COPD-Patienten zeigte sich in der NHANES III-Studie eine Assoziation zwischen dem „Cardiac Infarction Injury Score“ im EKG, dem Ausmaß der Obstruktion und der Höhe des CRP. Am gravierendsten war die Kombination von schwerer Obstruktion und hohem CRP bezogen auf die Zeichen eines Myokardinfarktes im EKG [159]. Nach der sogenannten „Spill over“-Hypothese tritt bei COPD die lokale pulmonale Inflammation ins System über [160]. Die systemische Entzündung ist wiederum Ausgangspunkt für Komorbiditäten wie Osteoporose, metabolisches Syndrom oder Depression. Bewiesen ist diese Hypothese allerdings bisher nicht. Im Gegenteil, korrelierte man die hsCRP-Konzentrationen mit dem FEV<sub>1</sub>, fand sich in drei Studien keine substanziale Assoziation zum FEV<sub>1</sub> [161–163].

### Systemische Inflammation und andere chronische Erkrankungen

Patienten mit Atherosklerose haben häufig Anzeichen für eine chronische Inflammation [164]. Auch Herzinsuffizienz (diastolisch ebenso wie systolisch) ist häufiger mit erhöhten hsCRP- oder IL-6-Konzentrationen assoziiert [165]. In der deutschen KO-RA-Studie war Adipositas mit einer systemischen Inflammation assoziiert, und Diabetiker hatten unabhängig von ihrer Fettmasse erhöhte CRP-Konzentrationen [166]. Insofern findet man nicht nur bei COPD-Patienten, sondern auch bei anderen chronischen Erkrankungen vermehrt Entzündungszeichen. Außerdem tritt die COPD bei den betroffenen Patienten selten isoliert auf [167]. Womöglich spielt das viszerale Fett eine Rolle im inflammatorischen und im hormonellen System. In einer aktuellen Studie wurden COPD-Patienten nicht nur nach dem GOLD-Stadium, sondern auch nach dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms klassifiziert [162]. In jedem Krankheitsstadium hatten die insgesamt 45% Patienten mit metabolischem Syndrom höhere IL-6-Konzentrationen als die Vergleichsgruppe ohne metabolisches Syndrom. Beim hsCRP gehörten vor allem Patienten mit metabolischem Syndrom in den GOLD-Stadien II und III in die Hochrisikogruppe (über 3 mg/l) (● Abb. 2).

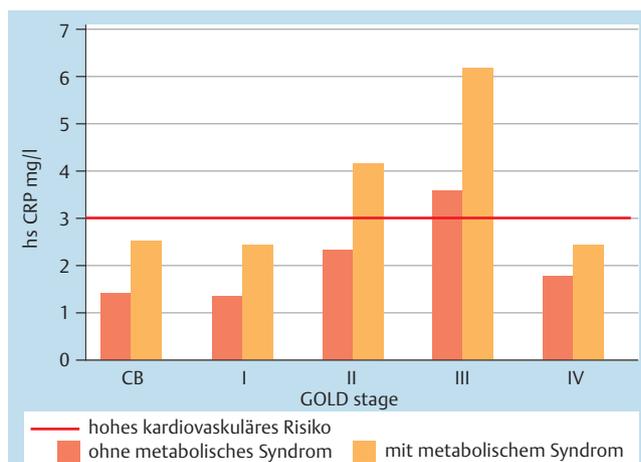


Abb. 2 Hochsensitives CRP bei chronischer Bronchitis und COPD [162].

### Körperliche Inaktivität und Inflammation

Personen über 65 Jahre haben signifikant höhere hsCRP-Konzentrationen, wenn sie körperlich inaktiv sind, wie in der InCHIANTI-Studie gezeigt werden konnte [168]. Die Women's Health Study wies bei primär gesunden Frauen nach, dass sowohl Fibrinogen- als auch CRP-Konzentrationen positiv mit einem steigendem Body Mass Index korrelierten [169]. Ein Energieverbrauch durch körperliche Aktivität über 1500 kcal pro Woche reduzierte in derselben Studienkohorte das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um etwa 60% im Vergleich zu Inaktivität (unter 200 kcal pro Woche), insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Inflammation oder Hypertension [170].

### Muskulatur als antiinflammatorisches Organ

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Muskulatur nicht nur als Effektororgan zu betrachten ist. Einer Theorie zufolge hat die Muskulatur auch eine Auswaschfunktion für Entzündungsparameter. Auf molekularer Ebene konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität anti-entzündliche Wirkungen hat [171]. Durch körperliche Aktivität wird der „peroxisome proliferate-

rator-activated receptor  $\gamma$  co-activator“ 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) in den Muskelzellen induziert. Erhöhte Konzentrationen in der Muskelzelle sind mit günstigen Veränderungen auf verschiedene Gene assoziiert, die auch eine Reduktion der systemischen Inflammation bewirken können.

Einer anderen Theorie zufolge ist die Muskulatur ein endokrines Organ. So sezernieren Muskelzellen während der körperlichen Aktivität Interleukin-6 (IL-6). Bei moderater körperlicher Aktivität über 2 bis 6 Stunden steigen die IL-6-Konzentrationen passager im Blut um das 10- bis 100-Fache an. [172]. Dieser Anstieg von IL-6 geht mit normalen TNF- $\alpha$ -Spiegeln einher, was der wesentliche Unterschied gegenüber inflammatorischen Reaktionen im Körper ist. Nach diesen Daten ist IL-6 nicht nur ein „unerwünschtes“ Zytokin, sondern es kann bei normalen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen auch als antiinflammatorisches Myokin betrachtet werden.

### Fazit

Zwischen COPD, Komorbiditäten, körperlicher Inaktivität und systemischer Inflammation bestehen komplexe Beziehungen. Das von Fabbri und Rabe vorgeschlagene chronische inflammatorische systemische Syndrom [173] beinhaltet spekulative Komponenten, die noch genauer untersucht werden müssen. Der kleinste gemeinsame Nenner scheint die körperliche Inaktivität zu sein.

### Interessenkonflikte



T. Welte ist Mitglied des internationalen Advisory Boards von Pfizer, Novartis und Bayer. TW hat Honorare für Vorträge von Pfizer, Bayer und Gilead erhalten. Die übrigen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Universität Marburg
- 2 Robert Koch-Klinik, Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg, Leipzig
- 3 Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheld
- 4 Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein/Hessen
- 5 Klinik Donaustauf, Universität Regensburg
- 6 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Krankenhaus Bethanien, Solingen
- 7 Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Medizinische Klinik III – Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Bochum
- 8 Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Schwerin
- 9 III. Med. Klinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 10 Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg
- 11 Pneumologisches Forschungsinstitut GmbH am Krankenhaus Großhansdorf
- 12 Abt. Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 13 Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth
- 14 Department of Respiratory Medicine, MUMC, Maastricht NL

### Literatur

- 1 Vogelmeier C, Buhl R, Criege 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 Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: e1 – e40
- 2 Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765 – 773
- 3 Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733 – 743

- 4 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
- 5 Sethi S, Mallia P, Johnston SL. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 532 – 534
- 6 El MR, Roede BM, Speelman P et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415 – 422
- 7 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059 – 1066
- 8 Sin DD, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712 – 719
- 9 Welte T. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 668 – 670
- 10 Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355 – 2365
- 11 Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853 – 860
- 12 Rohde G, Borg I, Wiethage A et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection* 2008; 36: 427 – 433
- 13 Rohde G, Drosten C, Borg I et al. Nachweis von Atemwegsviren – Wie, warum, wann und wo? [Detection of respiratory viruses – how, when, where and why?]. *Pneumologie* 2009; 63: 14 – 22
- 14 Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 90 – 99
- 15 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645 – 2653
- 16 D'hulst AI, Maes T, Bracke KR et al. Cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in scid-mice. Is the acquired immune system required? *Respir Res* 2005; 6: 147
- 17 Beisswenger C, Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy* 2005; 86: 55 – 71
- 18 Herr C, Beisswenger C, Hess C et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax* 2009; 64: 144 – 149
- 19 Costello EK, Lauber CL, Hamady M et al. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science* 2009; 326: 1694 – 1697
- 20 Marsh SE, Travers J, Weatherall M et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63: 761 – 767
- 21 DeMeo DL, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 151 – 159
- 22 Joos L, Paré PD, Sandford AJ. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 27 – 37
- 23 Gillissen A. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. 2. Ausg. Bremen: Uni-Med, 2006
- 24 Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Research* 2006; 7 doi: 10.1186/1465-9921-7-130
- 25 Hallberg J, Dominicus A, Eriksson UK et al. Interaction between smoking and genetic factors in the development of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 486 – 490
- 26 Svartengren M, Engström G, Anderson M et al. Twins studies as a model for studies on the interaction between smoking and genetic factors in the development of chronic bronchitis. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 814 – 818
- 27 Köhnlein T, Welte T. Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel. Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapieoptionen. *Med Klinik* 1999; 94: 371 – 376
- 28 Gillissen A, Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT. The biochemical behaviour of alpha1-antitrypsin under substitution therapy at homozygote (PI-ZZ) patients. *Klin Wschr* 1989; 67: 328 – 335
- 29 Vacca G, Schwabe K, Dück R et al. Polymorphisms of the  $\beta$ 2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 3 – 10
- 30 Schwabe K, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to COPD susceptibility and severity. *Eur J Med Res* 2009; im Druck

- 31 Sampsonas F, Karkoulas K, Kaparianos A, Spiropoulos K. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease, beyond alpha1-antitrypsin deficiency. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2857–2873
- 32 Litonjua AA, Silverman EK, Tantisira KG et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms and haplotype are associated with airways hyperresponsiveness among nonsmoking men. *Chest* 2004; 126: 66–74
- 33 Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 623–632
- 34 Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238
- 35 Upshur RE, Moineddin R, Crighton EJ, Mamdani M. Interactions of viral pathogens on hospital admissions for pneumonia, croup and chronic obstructive pulmonary diseases: results of a multivariate time-series analysis. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1174–1178
- 36 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623
- 37 Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42
- 38 Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJ. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 801–805
- 39 Borg I, Rohde G, Loseke S et al. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 21: 944–951
- 40 Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 871–876
- 41 Elliott WM, Hayashi S, Hogg JC. Immunodetection of adenoviral E1A proteins in human lung tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 642–648
- 42 Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177–184
- 43 Vitalis TZ, Kern I, Croome A et al. The effect of latent adenovirus 5 infection on cigarette smoke-induced lung inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11: 664–669
- 44 Higashimoto Y, Yamagata Y, Itoh H. Complex effect of adenovirus early region proteins on innate immune system. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 229–237
- 45 Rohde G, Borg I, Arinir U et al. Relevance of human metapneumovirus in exacerbations of COPD. *Respir Res* 2005; 6: 150
- 46 Morris A, Sciurba FC, Lebedeva IP et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 408–413
- 47 Ko FW, Ng TK, Li TS et al. Sputum bacteriology in patients with acute exacerbations of COPD in Hong Kong. *Respir Med* 2005; 99: 454–460
- 48 Ergin A, Kocagoz T, Us D. Evaluation of 120 mycobacterial strains isolated from clinical specimens to the species level by polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 657–662
- 49 Maliwan N, Zvetina JR. Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a 50 year experience. *Postgrad Med J* 2005; 81: 530–533
- 50 Wang CC, Lin MC, Liu JW, Wang YH. Nontuberculous mycobacterial lung disease in southern Taiwan. *Chang Gung Med J* 2009; 32: 499–508
- 51 Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange WC et al. Clinical relevance of *Mycobacterium mageritense* isolation in The Netherlands. *Eur Respir J* 2009; 34: 926–931
- 52 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358–366
- 53 Ader F, Nseir S, Le BR et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 427–429
- 54 Bulpa P, Dive A, Delos M et al. [Invasive pulmonary aspergillosis and influenza virus infection in patients with chronic bronchitis?]. *Rev Pneumol Clin* 1995; 51: 300–301
- 55 Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782–800
- 56 Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* [Epub ahead of print 2009 Nov 10] doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03015.x
- 57 Fleetham J, West P, Mezon B et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 429–433
- 58 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7–14
- 59 Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651–661
- 60 Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 397–406
- 61 Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72: 142–149
- 62 Sergi M, Rizzi M, Andreoli A et al. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy? *Respiration* 2002; 69: 117–122
- 63 Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindicci C et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath* 2002; 6: 11–18
- 64 de Miguel J, Cabello J, Sanchez-Alarcos JM et al. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath* 2002; 6: 3–10
- 65 Berg S, Hoffstein V, Gislason T. Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest* 2004; 125: 2101–2106
- 66 Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043–1048
- 67 Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 841–845
- 68 Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 130: 1096–1101
- 69 Terada K, Muro S, Sato S et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951–955
- 70 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950–955
- 71 Qiu Y, Zhu J, Bandi V et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 968–975
- 72 Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–1121
- 73 Rohde G, Gevaert P, Holtappels G et al. Soluble interleukin-5 receptor alpha is increased in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 54–61
- 74 Papadopoulos NG, Papi A, Meyer J et al. Rhinovirus infection up-regulates eotaxin and eotaxin-2 expression in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1060–1066
- 75 Mallia P, Message SD, Kebabdzic T et al. An experimental model of rhinovirus induced chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a pilot study. *Respir Res* 2006; 7: 116
- 76 Barton GM. Viral recognition by Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2007; 19: 33–40
- 77 Mayer AK, Muehmer M, Mages J et al. Differential recognition of TLR-dependent microbial ligands in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2007; 178: 3134–3142
- 78 Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 229–265
- 79 Meyer P, Menzel M, Muellinger B et al. Inhalative vaccination with pneumococcal polysaccharide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccine* 2006; 24: 5832–5838
- 80 Arandjus C, Black PN, Poole PJ et al. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Respir Med* 2006; 100: 1671–1681
- 81 Kardos P, Buhl R, Criege C et al. Kurzfassung der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und

- Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007
- 82 *Lelegemann M, Thalau F, Ollenschläger G et al.* Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD. 3. 2. 2008.
  - 83 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.goldcopd.org; Stand: 2008
  - 84 *American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force.* Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet. American Thoracic Society [1.2]. American Thoracic Society. 2004
  - 85 *The National Collaborating Centre for Chronic Conditions.* Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004; 59: 1–232
  - 86 *Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ.* Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD002733:
  - 87 *Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C et al.* Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. Chest 2004; 125: 2011–2020
  - 88 *Granger R, Walters J, Poole PJ et al.* Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD001390
  - 89 *Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al.* Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189–195
  - 90 *Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M et al.* Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. Vaccine 2008; 26: 4284–4289
  - 91 *Schoefer Y, Schaberg T, Raspe H, Schaefer T.* Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. J Infect 2007; 55: 347–352
  - 92 *Herr C, Beisswenger C, Hess C et al.* Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. Thorax 2009; 64: 144–149
  - 93 *Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK et al.* Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. Eur Respir J 2010; 35: 1039–1047
  - 94 *Bresser P, Out TA, van Alphen L et al.* Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic haemophilus influenzae airway infection. Comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 947–952
  - 95 *Marin A, Monso E, Garcia M et al.* Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. Eur Respir J 2010; 35: 295–302
  - 96 *Sethi S, Maloney J, Grove L et al.* Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 991–998
  - 97 *Parameswaran GI, Wrona CT, Murphy TF, Sethi S.* Moraxella catarrhalis acquisition, airway inflammation and protease-antiprotease balance in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Infect Dis 2009; 9: 178
  - 98 *Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA.* Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax 2000; 55: 114–120
  - 99 *Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF.* New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347: 465–471
  - 100 *Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1004–1008
  - 101 *Rieves RD, Bass D, Carter RR et al.* Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of tracheal intubation. Chest 1993; 104: 854–860
  - 102 *Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al.* Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004403:
  - 103 *Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196–204
  - 104 *Brusse-Keizer MJC, van der Valk P, Hendrix MGR et al.* Antibiotics in patients with a mild to moderate home-treated COPD exacerbation: the ABC-trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179: A1493
  - 105 *Sethi S, Jones PW, Theron MS et al.* Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Respir Res 2010; 11: 10
  - 106 *Miravittles M, Marin A, Monso E et al.* Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. Eur Respir J 2009; 34: 1066–1071
  - 107 *Dal NR, Micheletto C, Tognella S et al.* Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with Pseudomonas aeruginosa: effects on bronchial inflammation. Adv Ther 2008; 25: 1019–1030
  - 108 *Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A.* COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006; 28: 346–351
  - 109 *Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A.* Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2007; 101: 2139–2144
  - 110 *Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y et al.* Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. Chest 2002; 122: 1264–1270
  - 111 *Huchon G, Woodhead M.* Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir Rev 1998; 61: 391–426
  - 112 *Torres A, Dorca J, Zalacain R et al.* Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456–1461
  - 113 *Eller J, Ede A, Schaberg T et al.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113: 1542–1548
  - 114 *Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL.* Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1638–1645
  - 115 *Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004; 363: 600–607
  - 116 *Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. Respir Res 2007; 8: 30
  - 117 *Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP et al.* Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. Chest 2007; 132: 447–455
  - 118 *Wilson R, Jones P, Schaberg T et al.* Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. Thorax 2006; 61: 337–342
  - 119 *Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioanas M.* Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. Eur Respir J 2004; 24: 947–953
  - 120 *O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA.* Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635–642
  - 121 *Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 400–407
  - 122 *Rosell A, Monso E, Soler N et al.* Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2005; 165: 891–897
  - 123 *Gursel G.* Does coexistence with bronchiectasis influence intensive care unit outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Heart Lung 2006; 35: 58–65
  - 124 *Langton Hewer SC, Smyth AR.* Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD004197
  - 125 *Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR et al.* Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1139–1147
  - 126 *Bendiak GN, Ratjen F.* The approach to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 587–595
  - 127 *Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR.* A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002; 20: 658–664
  - 128 *Drobnic ME, Sune P, Montoro JB et al.* Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with Pseudomonas aeruginosa. Ann Pharmacother 2005; 39: 39–44
  - 129 *Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Doring G et al.* Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic Pseudomonas aeruginosa infection. Respir Med 2008; 102: 1643–1653

- 130 Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005; 4: 117–122
- 131 Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 36–41
- 132 Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63: 768–774
- 133 Roberts SD, Farber MO, Knox KS et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200–206
- 134 Tashkin DP, Celli B, Decramer M et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750
- 135 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
- 136 Benzo R, Chang J, Marines F et al. Use of self reported physical activity instead of six minute walk test in the BODE index: The prediction of mortality in severe emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 179: A2911
- 137 Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 262–272
- 138 Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654
- 139 Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178
- 140 Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59
- 141 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
- 142 Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407–2416
- 143 Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res* 2009; 10: 69
- 144 Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694
- 145 Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703
- 146 Gale R, Penning-van Beest F, van Herk-Sukel M, Lammers JW. Less than 20% of COPD patients with long-acting inhaled drugs for at least three years. *Eur Respir J* 2009; 34 [Suppl 53]: P2008
- 147 Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185
- 148 Carrera M, Marin JM, Anton A et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 2009; 24: 473–414
- 149 Sinderby C, Navalesi P, Beck J et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; 5: 1433–1436
- 150 Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009; 338: b1574
- 151 Ferrer M, Sellares J, Valencia M et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082–1088
- 152 Carlucci A, Ceriana P, Prinianakis G et al. Determinants of weaning success in patients with prolonged mechanical ventilation. *Crit Care* 2009; 13: R97
- 153 Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874–1882
- 154 Weber-Carstens S, Bercker S, Hommel M et al. Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1100–1105
- 155 O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004; 59: 837–842
- 156 Sin DD, Wu L, Anderson JA et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997
- 157 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
- 158 Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955–1959
- 159 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
- 160 Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185
- 161 Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17–22
- 162 Watz H, Waschki B, Kirsten A et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 136: 1039–1046
- 163 De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902–907
- 164 McDermott MM, Guralnik JM, Corsi A et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. *Am Heart J* 2005; 150: 276–281
- 165 Wisniacki N, Taylor W, Lye M, Wilding JP. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart* 2005; 91: 32–37
- 166 Thorand B, Baumert J, Doring A et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006; 184: 216–224
- 167 Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–212
- 168 Elosua R, Bartali B, Ordovas JM et al. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 760–767
- 169 Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006; 295: 1412–1419
- 170 Mora S, Cook N, Buring JE et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110–2118
- 171 Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463–469
- 172 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1379–1406
- 173 Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799