

# COPD-Exazerbationen

Wie sie verursacht werden und was man präventiv tun kann

**Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) bringen den Patienten in Gefahr und gehen mit einer erhöhten respiratorischen und systemischen Entzündungsaktivität sowie mit einer Lungenüberblähung einher. Zur medikamentösen Prävention von Exazerbationen stehen Medikamente wie inhalative Steroide und lang wirksame Bronchodilatoren zur Verfügung. Nicht medikamentöse Präventionsmassnahmen gewinnen zunehmend an Bedeutung.**

## LANCET

Einige COPD-Patienten sind für Exazerbationen besonders anfällig, wie J.A. Wedzicha und T.A.R. Seemungal im «Lancet» schreiben. Es handelt sich dabei um Patienten, die sich ohnehin bereits in einem schlechteren Gesundheitszustand befinden und die eine raschere Krankheitsprogredienz aufweisen.

### Komplexe Interaktionen

Bei COPD-Exazerbationen kommt es zu komplexen Interaktionen zwischen Wirt, respiratorischen Viren, Atemwegs Bakterien und Umweltschadstoffen, was zu einer Zunahme von Entzündungsreaktionen führt.

### Viren im Winter

COPD-Exazerbationen werden häufig durch Infekte der oberen Atemwege angestoßen, die besonders in den Wintermonaten kursieren. Exazerbationen, die durch virale Atemwegsinfekte getriggert werden, sind schwerer und anhaltender und führen häufiger zu Klinikeinweisungen als Exazerbationen, die durch andere Faktoren ausgelöst wurden.

Molekulardiagnostische Methoden erlauben heute den Nachweis respiratorischer Viren. Am häufigsten führen Rhinoviren

zu Exazerbationen, aber auch Coronaviren, Adenoviren sowie Influenza- und Parainfluenzaviren werden nicht selten nachgewiesen. Seit die Grippeimpfung für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen empfohlen wird, führt das Influenzavirus nicht mehr so häufig zu Exazerbationen, allerdings kann es in Epidemiezeiten eine wichtige Rolle spielen.

### Bakterielle Infekte – was bedeuten sie?

Welche Rolle Bakterien bei COPD-Exazerbationen spielen, ist nicht ganz einfach zu sagen, weil die Atemwege häufig auch während stabiler COPD-Phasen mit Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert sind. In einer Studie mit COPD-Patienten konnten bei 48,2 Prozent der Patienten während stabiler Krankheitsphasen Bakterien nachgewiesen werden, während COPD-Exazerbationen jedoch in 69,6 Prozent. Bei eitrigem Sputum fallen die Bakterienkulturen häufiger positiv aus als bei klarem Sputum. Eine Studie konnte nachweisen, dass antibiotisch behandelte Patienten mit akuter COPD-Exazerbation eher auf die Therapie ansprechen als diejenigen Patienten, die kein Antibiotikum erhielten. Möglich ist auch, dass bei COPD-Exazerbationen gleichzeitig eine virale und eine bakterielle Infektion vorliegt.

### Luftverschmutzung tut das Übrige

Bei zunehmender Umweltverschmutzung kann es bei COPD-Patienten häufiger zu Exazerbationen und zu Klinikeinweisungen kommen. Möglicherweise lösen verbreitete Schadstoffe

## Merksätze .....

- COPD-Exazerbationen werden oft durch Atemwegsinfekte getriggert und gehen mit erheblicher Morbidität und Mortalität einher.
- Die Häufigkeit der COPD-Exazerbationen lässt sich durch Präventionsmassnahmen nur begrenzt reduzieren.
- Zukünftige Untersuchungen sollten klären, wie erfolgreich eine Kombination verschiedener Präventionsstrategien ist.

wie Stickoxide oder Schadstoffpartikel nicht allein, sondern in Zusammenhang mit Virusinfektionen, Exazerbationen aus.

### **Exazerbationen verschlechtern Prognose**

Je ausgeprägter die zugrunde liegende COPD, umso häufiger kommt es zu Exazerbationen, die zunehmend schwer verlaufen. Patienten, die häufig Exazerbationen erleiden, weisen im Vergleich zu Patienten mit selteneren Exazerbationen eine schlechtere Lebensqualität und eine höhere Mortalität auf. Darüber hinaus führen häufige Exazerbationen zu einer raschen Abnahme der Lungenfunktion und zu einer ausgeprägten Entzündung der Atemwege.

Eine Abnahme der Exazerbationshäufigkeit führt zu einer besseren Lebensqualität der Patienten sowie zu selteneren Hospitalisationen und Einsparungen im Gesundheitswesen. Es wurden verschiedene Medikamente eingesetzt, um die Exazerbationsfrequenz zu senken.

### **Impfung empfohlen**

Die Grippe- und die Pneumokokkenimpfung werden für COPD-Patienten empfohlen. Eine Studie mit älteren lungenkranken Patienten konnte zeigen, dass die Grippeimpfung die Anzahl der Arztbesuche und Hospitalisationen senkt und die Mortalität reduziert. Eine andere Studie ergab, dass die Impfung von COPD-Patienten mit dem Pneumokokkenimpfstoff, der gegen 23 Serotypen wirkt, bei unter 65-jährigen Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion die Häufigkeit ambulant erworbener Pneumonien senkt. In grösseren Studien sollte untersucht werden, wie wirksam die Pneumokokkenimpfung bei über 65-jährigen COPD-Patienten ist.

### **Wirksame Doppeltherapie: Steroid plus Bronchodilatator**

Die ISOLDE-Studie (Inhaled Steroid in Obstructive Lung Disease in Europe) kam zu dem Ergebnis, dass sich die Exazerbationsfrequenz mit inhalativen Steroiden um etwa 25 Prozent senken lässt, wobei vor allem Patienten mit ausgeprägten Störungen der Lungenfunktion von der Behandlung profitierten. Die Ergebnisse einer amerikanischen Studie weisen darauf hin, dass inhalativ verabreichtes Triamcinolon die Häufigkeit von COPD-Exazerbationen reduziert.

Inhalative lang wirksame Beta-2-Agonisten (LABA) führen zu einer geringen Reduktion der Exazerbationsfrequenz. Allerdings erstreckten sich die meisten Studien nur über zwölf Wochen. Alle in den letzten Jahren durchgeführten grösseren Studien zur Kombinationstherapie ergaben, dass die Kombination aus einem LABA und einem inhalativen Steroid die Exazerbationsfrequenz erfolgreicher senken kann als eines der beiden Medikamente allein. In die meisten Studien wurden Patienten mit schwereren COPD-Formen aufgenommen, sodass nicht ganz klar ist, wie gut die Kombinationstherapie bei leichteren COPD-Formen die Exazerbationsfrequenz senkt.

Möglicherweise ist eine Tripeltherapie, bestehend aus dem lang wirksamen Anticholinergikum Tiotropium, Salmeterol und Fluticason, noch erfolgreicher als die Zweifachkombination, doch muss dies in grösseren Studien untersucht werden.

### **Phosphodiesteraseinhibitoren**

Studien mit dem Phosphodiesteraseinhibitor Theophyllin lassen vermuten, dass dieses Medikament die Exazerbationshäufigkeit in geringem Umfang senken kann, doch sind hierzu weitere Untersuchungen erforderlich.

Eine Studie mit dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Cilomilast\* konnte eine Reduktion von Exazerbationen in der Cilomilastgruppe nachweisen. In einer Studie mit dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast\* wurde eine Abnahme der Exazerbationen nach 24-wöchiger Behandlung gezeigt. In einer anderen Studie mit Roflumilast kam es während der einjährigen Studienphase nur bei Patienten mit schwerer COPD zu einer Senkung der Exazerbationsrate. Derzeit werden wirksamere und besser verträgliche Phosphodiesterasehemmer entwickelt.

### **Mukolytika: schwache Evidenz**

In einigen Ländern werden Mukolytika häufig eingesetzt. Viele Praktiker und Patienten sehen im Alltag angeblich eine gewisse Linderung. Nach den einschlägigen Studien zu urteilen, ist die Evidenz, dass Schleimlöser COPD-Exazerbationen verhindern können, nicht sehr überzeugend.

### **Langzeitantibiose: Bedeutung unklar**

Bei Patienten mit sehr häufigen Exazerbationen wurde vor Jahren eine Langzeitantibiose eingesetzt. Dies kann Probleme hervorrufen, wenn resistente Bakterien zu einer vermehrten Entzündung der Atemwege führen. Andererseits weisen die unteren Atemwege vieler COPD-Patienten eine bakterielle Kolonisation auf, die ihrerseits zu vermehrten Exazerbationen führen kann. Welchen Stellenwert die Langzeitantibiose bei diesen Patienten einnimmt, wird derzeit in Studien geklärt.

### **Nicht medikamentöse Prävention**

#### **Rehabilitation und Patientenschulung: empfehlenswert**

Die pneumologische Rehabilitation ist heute eine anerkannte Massnahme und vorteilhaft für die Patienten, doch ist unklar, ob dadurch Exazerbationen verhindert werden können. Die Ergebnisse einer Studie weisen darauf hin, dass Rehabilitationsprogramme zwar den Schweregrad, aber nicht so sehr die Häufigkeit von Exazerbationen vermindern können.

Ob intensive Patientenschulungen die Hospitalisationsraten senken können, ist aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht klar. COPD-Patienten sind oft schon älter und weisen nicht selten kognitive Störungen auf. Es steht derzeit noch nicht fest, welche ambulanten Programme am besten für COPD-Patienten geeignet sind, die ein hohes Hospitalisationsrisiko aufweisen.

#### **Langzeit-Sauerstofftherapie bei schwerer Krankheit**

Die Langzeit-Sauerstofftherapie bietet für chronisch hypoxämische COPD-Patienten verschiedene Vorteile: Sie verringert Angst und Depression und senkt die Mortalität. Darüber hi-

\* in der Schweiz (noch) nicht im Handel

**Tabelle: Bakterien und Viren, die häufig bei Patienten mit COPD-Exazerbationen nachgewiesen werden**

Bakterien	Viren
■ Haemophilus influenzae	■ Rhinovirus
■ Moraxella catarrhalis	■ Coronavirus
■ Streptococcus pneumoniae	■ Influenzavirus
■ Pseudomonas aeruginosa	■ Parainfluenzavirus
	■ Adenovirus
	■ Respiratory-syncytial-Virus (RSV)

naus müssen Patienten unter Langzeit-Sauerstofftherapie seltener ins Krankenhaus eingeliefert werden.

In einer kontrollierten einjährigen Studie wurde der Effekt einer nicht invasiven Beatmung untersucht. Auf die Exazerbationsrate hatte die Beatmung keinen Einfluss, jedoch wurde nach drei Monaten eine Senkung der Hospitalisationsrate beobachtet. ■

J.A. Wedzicha (Academic Unit of Respiratory Medicine, Royal Free and University College Medical School; University College London, UK) et al.: COPD exacerbations: defining their cause and prevention. The Lancet 2007; 370: 786-796.

Interessenkonflikte: Beide Autoren geben Verbindungen zu verschiedenen pharmazeutischen Firmen an, die Medikamente zur Prävention von COPD-Exazerbationen herstellen.

*Andrea Wülker*

# COPD: Therapie nur bei deutlicher Atemwegobstruktion

Empfehlungen des American College of Physicians zu Diagnose und Therapie der stabilen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist das Angebot an pharmakologischen und anderen Therapien gross. Eine systematische Review und ihre Essenz in Form von sechs Empfehlungen für die Praxis versuchen, Klarheit zu schaffen.

**ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**

**Eine systematische Review ...**

Im Hinblick auf Praxisrichtlinien zum Umgang mit der COPD haben Timothy J. Wilts vom Veterans Affairs Medical Center in Minneapolis und Mitarbeiter eine systematische Review der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und vorangegangenen Reviews zu medikamentösen Inhalationstherapien, pulmonaler Rehabilitation, Disease management (Patientenschulung, Anleitung zur Selbstanpassung der Therapie, systematische Überwachung durch medizinische Hilfspersonen etc.) und Sauerstoffzufuhr vorgenommen (1).

Sie fanden 8 Metaanalysen und 42 RCT zur inhalativen Therapie mit kurz wirkenden (Ipratropium [Atrovent®]) und lang wirkenden (Tiotropium [Spiriva®]) Anticholinergika, lang wir-

**Merksätze**

- Die Spirometrie soll gezielt eingesetzt werden und nicht zum Screening asymptomatischer Personen.
- Inhalative Therapien mit lang wirkenden Anticholinergika, Beta-agonisten oder Kortikosteroiden sollen nur bei deutlicher Einschränkung des Atemflusses erfolgen.
- Wann Kombinationen die anzustrebende Monotherapie ersetzen sollen, ist noch unklar.
- Pulmonale Rehabilitation und ambulante Sauerstoffzufuhr haben in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien der COPD ihren berechtigten Platz.

kenden Betaagonisten (Formoterol [Foradil®, Oxis®], Salmeterol [Serevent®]), Kortikosteroiden (Budesonid [Pulmicort®], Fluticason [Axotide®]) einzeln oder in Kombinationen (z.B. Seretide®, Symbicort®). Kurz wirkende Betaagonisten zur Notfall- oder Bedarfsbehandlung waren nicht eingeschlossen.

Die Evidenz für nicht pharmakologische Therapien stützt sich auf 3 Reviews von 39 RCT sowie 6 zusätzlichen RCT zur pulmonalen Rehabilitation, 8 RCT zur Sauerstoffsupplementation sowie 2 Reviews von 13 RCT sowie 2 zusätzliche RCT zum Disease management.

Insgesamt gesehen, verminderten lang wirkende Inhalationstherapien, allein oder in Kombination eingesetzt, die Exazerbationen gegenüber Placebo besser (23% vs. 15%). Auch hatten diese untereinander eine ähnliche Effektivität. Die durchschnittlichen Scores für den Gesundheitszustand erfuhren Änderungen, die nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten waren. Die inhalative Monotherapie beeinflusste die Mortalität nicht.

Inhalative Kortikoide plus lang wirkende Betaagonisten reduzierten das Sterberisiko (relatives Risiko [RR] 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,94) im Vergleich zu Placebo, nicht aber zu lang wirkenden Betaagonisten allein (RR 0,82; 95%-KI 0,52–1,28). Die absoluten Sterbedifferenzen betragen 1 Prozent oder weniger und waren statistisch nicht signifikant.

Die pulmonale Rehabilitation verbesserte den Gesundheitszustand und die Dyspnoe, aber nicht die Gehstrecke. Weder Disease management noch ambulante Sauerstoffzufuhr verbesserten die gemessenen Outcomeparameter. Eine Sauerstoffsupplementation reduzierte jedoch die Mortalitätsraten bei symptomatischen COPD-Patienten mit Ruhehypoxie (RR 0,61; 95%-KI 0,46–0,82). Unzureichende Evidenz liegt vor, um den Einsatz der Spirometrie in der Therapieüberwachung zu stützen.

Die Autoren weisen einschränkend darauf hin, dass sie nur in der englischsprachigen Literatur gesucht haben und dass Behandlungstreue, Nebenwirkungen und Effektivität in Studien und Alltag abweichen können.

Als Schlussfolgerung ihrer systematischen Review steht die Feststellung, dass lang wirkende inhalative Therapien, Sauerstoffsupplementation und pulmonale Rehabilitation bei Erwachsenen mit störenden Symptomen, insbesondere Dyspnoe, und FEV<sub>1</sub> unter 60 Prozent des Vorhersagewerts nützlich sind.

**... und daraus abgeleitete Empfehlungen für die Praxis**

Gewissermassen als Essenz der umfangreichen systematischen Review haben Amir Qaseem und Mitautoren zuhanden des American College of Physicians sechs Empfehlungen verfasst (2), an denen sich alle Ärzte, die Erwachsene mit COPD betreuen, orientieren können (jeweils in Klammern der Stärkegrad und die Qualität der Evidenz).

**Empfehlung 1:**

Bei Patienten mit respiratorischen Symptomen, insbesondere mit Dyspnoe, sollte eine Spirometrie erfolgen, um eine Atem-

**Kasten: Spirometrische Klassifikationen der COPD**

**nach GOLD\***

Leicht	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis < 0,70 FEV <sub>1</sub> ≥ 80% des Erwartungswerts
Mittelschwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis < 0,70 FEV <sub>1</sub> : 50% bis 80% des Erwartungswerts
Schwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis < 0,70 FEV <sub>1</sub> : 30% bis 50% des Erwartungswerts
Sehr schwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis < 0,70 FEV <sub>1</sub> ≥ 30% des Erwartungswerts oder FEV <sub>1</sub> < 50% plus chronisches respiratorisches Versagen

**nach ATS/ERS\*\***

Risikopersonen	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis > 0,7 FEV <sub>1</sub> ≥ 80% des Erwartungswerts bei: Rauchern; Exposition gegenüber Atemwegsschadstoffen; Husten, Auswurf oder Dyspnoe; familiärer Belastung für Atemwegserkrankungen
Leicht	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis ≤ 0,7 FEV <sub>1</sub> ≥ 80% des Erwartungswerts
Mittelschwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis ≤ 0,7 FEV <sub>1</sub> : 50% bis 80% des Erwartungswerts
Schwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis ≤ 0,7 FEV <sub>1</sub> ≥ 30% bis 50% des Erwartungswerts
Sehr schwer	FEV <sub>1</sub> -FVC-Verhältnis ≤ 0,7 FEV <sub>1</sub> < 30% des Erwartungswerts

\* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

\*\* American Thoracic Society/European Respiratory Society

wegsobstruktion zu erfassen. Die Spirometrie sollte nicht zum Atemflussscreening Gesunder eingesetzt werden («starke» Empfehlung, mässige Evidenzqualität).

Der gezielte Einsatz der Spirometrie zur Diagnose einer Atemwegsobstruktion ist bei Individuen mit respiratorischen Beschwerden von Nutzen. Die Evidenz unterstützt hingegen nicht das spirometrische Screening bei asymptomatischen Patienten, auch bei solchen mit COPD-Risikofaktoren nicht. Die Autoren halten fest, dass es keine Evidenz guter Qualität dafür gibt, dass ein liberaler Einsatz der Spirometrie Verbesserungen beim Rauchverzicht oder über die Identifikation und Therapie asymptomatischer, gefährdeter Patienten eine Beeinflussung der Abnahme der Lungenfunktion erzielt.

Die nur wenig unterschiedlichen spirometrischen Klassifikationen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease (GOLD) sowie der American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) zeigt der *Kasten*.

### Empfehlung 2:

Die Therapie der stabilen COPD sollte Patienten mit respiratorischen Symptomen und einem spirometrisch dokumentierten  $FEV_1 < 60$  Prozent des Vorhersagewerts vorbehalten sein («starke» Empfehlung, mässige Evidenzqualität).

Die verfügbare Evidenz zeigt, dass jene Individuen von einer Behandlung am meisten profitieren, die Atemwegssymptome und eine klinisch signifikante Einschränkung des Atemflusses haben. Keine Evidenz unterstützt eine Behandlung asymptomatischer Individuen, da dies den Verlauf nicht verbessert. Ebenso wenig unterstützt die heutige Evidenz periodische Spirometriemessungen zur Überwachung des Krankheitsverlaufs nach Therapiebeginn oder zur Beurteilung der Notwendigkeit von Behandlungsänderungen.

### Empfehlung 3:

Ärzte sollten bei symptomatischen Patienten mit  $FEV_1 < 60$  Prozent eine der folgenden Erhaltungsmonotherapien verordnen: lang wirkende Betaagonisten, lang wirkende Anticholinergika oder inhalative Kortikosteroide («starke» Empfehlung, gute Evidenzqualität).

Die langfristige Monotherapie mit einer der erwähnten Wirkstoffgruppen reduziert die Zahl der Exazerbationen. Inhalative Kortikosteroide und lang wirkende Bronchodilatoren haben in dieser Hinsicht eine ähnliche Effektivität, unterscheiden sich aber in den Nebenwirkungen und in der Reduktion von Todesfällen und Hospitalisationen. Die Review hat alle anderen Outcomes nicht systematisch untersucht. Die verfügbare Evidenz, so die Autoren, ist ungenügend, um eine Monotherapie gegenüber einer anderen vorzuziehen.

### Empfehlung 4:

Für symptomatische COPD-Patienten und  $FEV_1 < 60$  Prozent kann eine inhalative Kombinationstherapie in Betracht kommen («schwache» Empfehlung, mässige Evidenzqualität). Die Autoren präzisieren, dass nicht klar etabliert sei, wann anstelle einer Monotherapie eine Kombinationsbehandlung indiziert ist. Sie zitieren die TORCH-Studie mit Salmeterol plus Fluticason (Seretide®), in der die Kombination gegenüber der Monotherapie die Exazerbationen besser beeinflusste, der Vorteil bei der Mortalitätssenkung hingegen das vorgegebene statistische Niveau nicht erreichte. In einer anderen neueren Studie beeinflusste die zusätzliche Gabe von Salmeterol/Fluticason zu Tiotropium die Exazerbationsrate nicht, verbesserte aber Lungenfunktion, Lebensqualität und Hospitalisationsraten bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer COPD.

### Empfehlung 5:

Ärzte sollten bei COPD-Patienten mit Ruhehypoxämie ( $paO_2 \leq 55$  mmHg) eine Sauerstofftherapie verschreiben («starke» Empfehlung, mässige Evidenzqualität).

## LINKS

### Revidierte Richtlinien für die langfristige Sauerstofftherapie (2006)

[www.pneumo.ch/de/informationen-fuer-fachpersonen/sgp-richtlinien/sauerstoff.html](http://www.pneumo.ch/de/informationen-fuer-fachpersonen/sgp-richtlinien/sauerstoff.html)

### European Respiratory Society

Informationen für Fachpersonen, internationale Guidelines etc.: [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)

### Lungenliga

Formulare für die Verordnungen von Atemtherapiegeräten: [www.lung.ch/de/angebote/fuer-fachpersonen/aerzteportal/verordnungen.html](http://www.lung.ch/de/angebote/fuer-fachpersonen/aerzteportal/verordnungen.html)

### Selbsthilfegruppe für Lungenkranke und Sauerstoffpatienten

[www.lungenkrank.ch](http://www.lungenkrank.ch)

Der Sauerstoffeinsatz über täglich 15 oder mehr Stunden kann bei schwerer Atemflusobstruktion ( $FEV_1 < 30\%$ ) das Überleben und die Ruhehypoxämie verbessern.

### Empfehlung 6:

Bei symptomatischen COPD-Patienten mit  $FEV_1 < 50$  Prozent ist eine pulmonale Rehabilitation zu erwägen («schwache» Empfehlung, mässige Evidenzqualität).

Die Evidenz stützt bei Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion den Einsatz der pulmonalen Rehabilitation, da Hospitalisationsbedarf, Gesundheitszustand und körperliche Belastbarkeit günstig beeinflusst werden. Ob dies auch für Patienten mit  $FEV_1 > 50$  Prozent gilt, ist aber nicht klar. ■

1. Timothy J. Wilt et al.: Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 639-653.
2. Amir Qaseem et al.: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147: 633-638.

Interessenkonflikte: Die meisten Autoren der Originalpublikationen deklarieren wissenschaftliche und finanzielle Beziehungen zu allen grossen Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der COPD-Behandlung.

**Halid Bas**