

Therapie der COPD

Teil 2: Sauerstofftherapie, nichtpharmakologische Therapie und Prophylaxe

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Die Pharmakotherapie der COPD wurde im 1. Teil (Seite 4ff.) ausführlich besprochen. Hier werden die Langzeit-Sauerstofftherapie, palliative sowie nichtpharmakologische therapeutische Massnahmen und die Prophylaxe dargestellt.

Sauerstofftherapie

Die Indikation für eine Sauerstofftherapie ergibt sich bei einer Hypoxämie, die sich nach adäquater Pharmakotherapie nicht bessert. Ein Therapieerfolg wird beim Erreichen eines $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg (7,98 kPa) oder bei einer Sauerstoffsättigung über 90 Prozent angenommen (1, 2) Eine weitere Steigerung des PaO_2 ist wegen des Verlaufs der Sauerstoffbindungskurve nicht sinnvoll. Es muss zwischen der im Notfall notwendigen Sauerstofftherapie und der Langzeit-Sauerstofftherapie bei Patienten in stabiler Erkrankungsphase unterschieden werden.

Sauerstofftherapie bei Exazerbation der COPD

Die Hypoxie macht neben der Pharmakotherapie und Allgemeinmassnahmen eine Sauerstofftherapie erforderlich.

Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

- O_2 -Applikation bei $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (7,98 kPa) und $\text{pH} = 7,35$; Kontrolle der Blutgase 20 min und 3 h nach Therapiebeginn zum Ausschluss einer Hyperkapnie.
- Zielwert unter O_2 -Applikation: $\text{PaO}_2 = 60$ mmHg (7,98 kPa).
- Falls $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (7,98 kPa) und $\text{pH} < 7,35$ (7,26; nach [4]): Indikation vorzugsweise für nichtinvasive Beatmung oder Intubation und maschinelle Beatmung (siehe unten).
- Ein pH -Abfall und/oder ein PaCO_2 -Anstieg ist eine Indikation zur Beatmungstherapie und mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (3).

Langzeit-Sauerstofftherapie

Pulmonale Erkrankungen mit Hypoxämie verschlechtern die «Lebensqualität», vermindern die Leistungsfähigkeit und erhöhen Morbidität und Letalität. Ziel der Langzeit-Sauerstofftherapie ist es, diese vier Parameter zu verbessern. Die Langzeit-Sauerstofftherapie ist die einzige Therapieform bei COPD, bei der unter den unten genannten Voraussetzungen (Patientenselektion, Anwendungsdauer) eine Lebensverlängerung gesichert ist (Evidenzgrad A, Tabelle 1). Eine Indikation für eine Langzeit-Sauerstofftherapie liegt vor:

- Wenn unter Ruhebedingungen bei behandelten Patienten in einer stabilen Erkrankungsphase eine chronische Hypoxämie, das heisst mindestens dreimal innerhalb von zirka vier Wochen ein $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg (7,3 kPa), nachgewiesen wurde (Evidenzgrad A). In zwei kontrollierten Studien führte die Langzeit- O_2 -Gabe unter den genannten Voraussetzungen, bei einer Therapiedauer von 15 beziehungsweise 16 h/Tag, zu einer Abnahme der Letalität (4).

Merksätze

- Die Sauerstofftherapie ist bei akuten Verschlechterungen (Exazerbationen) der COPD und als Langzeittherapie bei bestehender Hypoxämie – ein nachgewiesener Therapieeffekt vorausgesetzt – indiziert.
- Bei richtiger Indikation senkt die Langzeit-Sauerstofftherapie die Letalität.
- Patienten mit respiratorischer Insuffizienz können nichtinvasiv (d.h. über spezielle Masken) oder invasiv (nach trachealer Intubation) beatmet werden.
- Die operativen Verfahren (Volumenresektions-Operation, Lungentransplantation) bleiben ausgewählten Patienten mit Lungenemphysem vorbehalten.
- Die pneumologische Rehabilitation ist mittlerweile in die Behandlungsstrategie bei COPD-Patienten integriert.
- Bei Rauchern führt eine dauerhafte Entwöhnung zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion des progredienten Verlusts der Lungenfunktion.
- N-Acetylcystein verringert die Zahl der Exazerbationen. Impfungen (Influenza, Pneumokokken) reduzieren die Morbidität der Patienten mit COPD.

Therapie der COPD Teil 2: Sauerstofftherapie, nichtpharmakologische Therapie und Prophylaxe

Tabelle 1: **Sauerstofftherapie und verschiedene Beatmungsverfahren**
Evidenz der Wirksamkeit

Massnahme	Klinische Wirkung/Bemerkungen	Evidenzgrad
Sauerstofftherapie im Status asthmaticus	Wenn PaO ₂ < 60 mmHg (7,98 kPa) und pH ≥ 7,35 (Wenn pH < 7,35 und/oder Hyperkapnie im Status → Beatmungsverfahren)	A
Langzeit-Sauerstofftherapie bei stabiler COPD	PaO ₂ in Ruhe ≤ 55 mmHg oder PaO ₂ 56–60 mmHg bei Cor pulmonale oder Polyglobulie Voraussetzung für beide Indikationen: O ₂ -Applikation steigert PaO ₂ -Wert auf ≥ 60 mmHg (8 kPa), gute Compliance der Patienten	A C
Sauerstofftherapie in Belastungssituationen	Steigerung der Belastungsfähigkeit bei unter Belastung hypoxischen Patienten	A
Sauerstofftherapie bei nächtlichen Hypoxämien (bei normalem PaO ₂ tagsüber)	Nächtliche O ₂ -Gaben sind mit ΔPAP-Senkung (3,7 mmHg) assoziiert; Letalitätssenkung nicht nachgewiesen	C
Nichtinvasive Beatmung (NIPPV)	Effekte: Besserung der respiratorischen Azidose; Senkung des PaCO ₂ ; Abnahme der Atemnot in den ersten 2–4 Stunden nach Beginn der Therapie; Senkung der Letalität; Vermeidung der endotrachealen Intubation	A A

Tabelle 2: **Vergleich verschiedener Studien zur Langzeit-Sauerstofftherapie**

Parameter	NOTT (4)	MRC (32)	Gorecka (23)	Fletcher (24)	Chaouat (25)
Patientenzahl	203	87	135	38	76
Dauer der O ₂ -Therapie	≤ 16 h/Tag	≤ 15 h/Tag	≤ 15 h/Tag	< 12 h/Tag	< 12 h/Tag
Einschluss PaO ₂ -Werte	Ruhe-PaO ₂ : ≤ 55 mmHg oder Ruhe-PaO ₂ : ≤ 59 mmHg bei Polyglobulie oder Rechtsherzbelastung	Ruhe-PaO ₂ : 40–60 mmHg	Ruhe-PaO ₂ : 56–65 mmHg (Tag)	Ruhe-PaO ₂ : 60 mmHg (Tag) und nächtliche Entsättigungen	Ruhe-PaO ₂ : 56–69 mmHg (Tag) und nächtliche Entsättigungen
Letalität	↓	↓	∅	∅	∅

- Ferner besteht eine Indikation bei PaO₂-Werten zwischen 56 bis 60 mmHg (7,3–8 kPa), wenn gleichzeitig eine sekundäre Polyglobulie und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz vorliegt (2, 5). Allerdings ist eine Abnahme der Letalität bei COPD-Patienten mit PaO₂-Werten > 55 mmHg (7,3 kPa), auch bei Polyglobulie und/ oder Cor pulmonale, durch diese Therapie nicht eindeutig belegt (Tabelle 2)

Sauerstoffsysteme

Folgende Sauerstoffsysteme stehen zur Verfügung:

Sauerstoffkonzentratoren: Es handelt sich um stationäre, elektrisch betriebene Kompressoren. Nachteile: höhere Stromkosten für den Patienten; nur für weit gehend an die Wohnung gebundene Patienten geeignet. Vorteil: günstigste Variante für die Krankenkassen.

Flüssigsauerstoffsysteme: Sie bestehen aus einem Standgerät (Sauerstofftank), über das sich eine portable Einheit befüllen lässt. Vorteil: hohe Flexibilität für den Patienten, hohe O₂-Flussraten möglich. Nachteil: hohe Betriebskosten durch die Notwendigkeit des Nachfüllens.

Sauerstoffflaschen: Durch niedrige Kapa-

zität nicht für den häuslichen Gebrauch geeignet. Kleine Flaschen sind als mobile Einheiten zur kurzfristigen Anwendung in Belastungssituationen geeignet. Bei entsprechender Indikation soll, basierend auf den Ergebnissen der MRC- und NOTT-Studien, die tägliche Anwendungsdauer nicht unter 16 h/Tag liegen (4).

Zur Sicherstellung einer akkuraten FiO₂ ist die Verwendung von Nasensonden, Nasen-Rachen-Sonden, Gesichtsmasken oder der so genannten Venturi-Maske möglich. Die Wahl richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten (Tolerieren des Applikationssystems,

Therapie der COPD Teil 2: Sauerstofftherapie, nichtpharmakologische Therapie und Prophylaxe

anatomische Verhältnisse). Voraussetzung für die Sauerstofftherapie ist neben der Möglichkeit, den PaO₂ auf 60 mmHg zu steigern, dass der PaCO₂ nicht klinisch bedeutsam ansteigt (Müdigkeit und/oder Somnolenz) und dass der Patient eine gute Compliance hat.

Palliativtherapie bei Luftnot (27, 28)

Hyperventilation, Dyspnoe und Angst sind neurophysiologisch verwandte Symptome. Angst und Panikattacken sind mit Hyperventilation verbunden, und Luftnot führt zu Angst und Verzweiflung. Daher sind Anxiolytika im Finalstadium der COPD sicher angezeigt. Bei dieser Gelegenheit sollte mit dem Patienten und seiner Familie auch die Prognose besprochen werden, um eine Basis zu haben für die weitere Therapieplanung. Es empfiehlt sich, die Vorstellungen und Wünsche des Patienten zu dokumentieren, etwa in Form einer Vorsorgevollmacht. Das entlastet Krankenhausärzte bei ihren Therapieentscheidungen im Notfall. Hier gibt es grosse Informationsdefizite. Die Patienten haben keine Chance, an der Planung ihres durch Krankheit bestimmten Lebens teilzunehmen, wenn sie nicht wissen, was auf sie zukommt. Es ist zu bedenken, dass die Prognose der COPD nach der ersten Dekompensation so schlecht ist wie bei einer Neoplasie.

Atemnot und Angst müssen daher fürsorglich, palliativ behandelt werden. Folgende Medikamentengruppen kommen in Frage: Morphin und seine Derivate eignen sich gut zur Behandlung von Angst und Luftnot (Morphin 5–10 mg oder Codein 30–60 mg mehrfach am Tag). Schon am ersten Tag muss bei dieser Therapie die Prophylaxe der Obstipation beginnen. Benzodiazepine eignen sich wegen ihrer atemdepressorischen Wirkung weniger. Antidepressiva haben diese Nebenwirkung nicht und eignen sich daher zur Therapie der Angst auch in dieser Situation. Sowohl Imipramin (Tofranil®, 100–300 mg/Tag) als auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Sertralin [Gladem®, Zolof®], 25–200 mg/Tag) als auch

Buspiron (Buspar®, 15–60 mg/Tag) werden eingesetzt.

Beatmungsverfahren

Bei respiratorisch insuffizienten Patienten mit zunehmender Hyperkapnie und Einschränkung der Vigilanz, die sich unter Pharmakotherapie einschliesslich O₂-Gaben nicht bessern, ist eine Beatmung erforderlich. Dabei wird die nichtinvasive Beatmung (NIPPV) von der trachealen Intubation mit Beatmung unterschieden.

Nichtinvasive Beatmung

Teilentlastende Beatmungsformen, die mit Nasen- oder Mund-Nasen-Masken am wachen Patienten durchgeführt werden, haben mehrere positive Effekte:

- Besserung der respiratorischen Azidose
- Senkung des PaCO₂ mit Abnahme der Atemnot in den ersten zwei bis vier Stunden nach Beginn der Therapie
- Verkürzung des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Vermeidung einer Intubation bei bis zu 80 Prozent der Patienten (6).

Die tägliche Beatmungsdauer – meist zwischen acht und 14 Stunden – muss individuell je nach Symptomen, arteriellen Blutgaswerten und Inspirationsdrücken in darauf spezialisierten pneumologischen Zentren ermittelt werden. Ziel ist ein unter Spontanatmung nahezu normaler PaCO₂. Sinnvollerweise wird die Beatmungstherapie nachts durchgeführt. Probleme ergeben sich im praktischen Alltag dadurch, dass die Patienten die Beatmung initial schlecht akzeptieren (7). Teilentlastende Beatmungsformen haben den Nachteil, dass sie die Atemmuskulatur nur partiell entlasten; deshalb werden sie nur in leichteren Fällen angewendet.

Patienten mit häuslicher Beatmung wegen COPD haben, bedingt durch die Selektion Schwerkranker, eine insgesamt schlechte Prognose mit einer Fünfjahres-Letalität von etwa 50 bis 60 Prozent (8). In Kombination mit der Langzeit-Sauerstofftherapie führt die NIPPV zu einer Besserung der arteriellen Blutgase am Tage, der Schlaffeffizienz und der «Lebensqualität» (Evidenzgrad B; [9]). Bisher fehlt allerdings der Beweis, dass die

NIPPV bei hyperkapnischen COPD-Patienten die Letalität senkt (6).

Invasive Beatmung

Bei fortbestehender starker Dyspnoe mit progredienter Hyperkapnie (PaCO₂ > 50 mmHg), lebensbedrohlicher Störung des Säure-Basen-Haushalts (Azidose), Zunehmen der Einschränkung der Vigilanz und wenn die NIPPV nicht möglich ist oder nicht zum gewünschten Ergebnis führt, ist die tracheale Intubation und Beatmung erforderlich. Sie entlastet zwar die überlastete Atemmuskulatur, ist aber komplikationsreich durch:

- Ventilator-assoziierte Pneumonien (Beatmungspneumonie)
- Barotraumatata/Volumentraumatata
- Verlängerung der notwendigen intensivmedizinischen Betreuung
- erhöhte Letalität im Krankenhaus (17–30%)
- Entwöhnungsprobleme und Gefahr der Langzeitbeatmung (10).

Über möglichen Nutzen und mögliche Nachteile und Komplikationen der Beatmungsverfahren wird man den Patienten und seine Angehörigen sorgfältig informieren. Der Patient selbst muss die Behandlung gutheissen und wünschen. Das ist die unabdingbare Voraussetzung für eine richtige Indikation (siehe *Palliativtherapie bei Luftnot*).

Operative Verfahren: Lungenvolumen-Reduktions-Operation (LVR)

Sie wird nur bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem durchgeführt. Dabei werden zirka 20 bis 30 Prozent der stark emphysematös veränderten Lungenareale (unter Missachtung der anatomischen Lungenlappen-Grenzen) reseziert mit dem Ziel, die Lungenüberblähung zu reduzieren, die Dyspnoe zu lindern und die Lungenfunktion zu bessern (11). Vor Abschluss laufender Studien zur Prüfung von Effektivität, Prognose und Kosten-Nutzen-Relation ist die LVR gegenwärtig noch als experimentelle palliative chirurgische Massnahme anzusehen, zumal bei vielen Patienten im Verlauf von zirka drei Jahren der ursprüngliche positive Effekt auf die Lungenfunktion wieder verloren geht (12).

Therapie der COPD Teil 2: Sauerstofftherapie, nichtpharmakologische Therapie und Prophylaxe

Tabelle 3: **Pneumologische Rehabilitationsmassnahmen bei COPD-Evidenz der Wirksamkeit**

Klinischer Effekt/Nutzen	Evidenzgrad
Reduktion psychischer Störungen durch spezielle psychosoziale Massnahmen	C
Verbesserung von Kraft und Ausdauer der Atemmuskulatur durch Atemmuskeltraining und allgemeines Training	B
Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit	A
Abnahme der Dyspnoe	A
Steigerung der «Lebensqualität»	A

Lungentransplantation

Als Ultima ratio kann Patienten mit schwerem Lungenemphysem noch die Lungentransplantation (LTx) angeboten werden. Die einseitige Transplantation kommt nur bei COPD-Patienten ohne Bronchiektasen in Betracht. Strenge Auswahlkriterien vorausgesetzt, kann durch die LTx die «Lebensqualität» und die körperliche Belastbarkeit gebessert, nicht jedoch die statistische Lebenserwartung verlängert werden. Die mittlere Dreijahres-Überlebensrate ist mit zirka 60 Prozent niedrig (13). Klassische Erkrankungen für die LTx sind weniger die COPD, sondern vielmehr die zystische Fibrose (Mukoviszidose), die Lungenfibrose und das Alpha₁-Antitrypsin-Mangel-Emphysem jeweils in den schweren Formen.

Rehabilitation

Die pulmonale Rehabilitation ist heute in alle Therapieempfehlungen für Patienten integriert, die sich trotz optimaler Pharmakotherapie klinisch und lungenfunktionell nicht oder nur unzureichend bessern. In Schulungsprogrammen wird der Therapieerfolg optimiert und die Compliance verbessert. Zudem stellen Rehabilitationsprogramme sicher, dass Patienten optimal auf operative Eingriffe vorbereitet werden, beziehungsweise, dass nach einer Operation die Erholung beschleunigt und der Therapieerfolg zusätzlich verbessert und gesichert wird (14, 15). Neben einer Optimierung der Pharmakotherapie sind weitere Inhalte der Rehabilitation (15, 16):

- körperliches Training (Sporttherapie)
 - Patientenschulung
 - Physiotherapie
 - soziale Betreuung
 - psychosoziale Diagnostik und Therapie.
- Die in der Rehabilitation gesicherten positiven Effekte fasst *Tabelle 3* zusammen.

Prophylaxe

Die wichtigste prophylaktische Massnahme ist die Reduktion inhalativer Noxen, speziell der Verzicht auf das Rauchen. Dies ist auch für die Reduktion inhalativer Noxen am Arbeitsplatz belegt (Evidenzgrad C). Darüber hinaus sollen Impfungen Exazerbationen durch Infekte verhindern helfen.

Tabakrauchentwöhnung

Die einzige Massnahme, mit der die Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV₁-Abfall) aufzuhalten ist, besteht in der Abstinenz vom Zigarettenkonsum (Evidenzgrad A), der meist zur COPD-Erkrankung geführt hat. Die Entwöhnungsbehandlung ist schwierig, da Rückfälle häufig sind (ca. 80% im ersten Jahr). Es stehen multimodale Programme zur Raucherentwöhnung (Evidenzgrad A) mit Verhaltenstherapie, sozialer Unterstützung und Pharmakotherapie zur Verfügung (17). Die Entwöhnungstherapie ist die bei weitem wirksamste Therapie und Prophylaxe. Alle Ärzte müssen sich nachdrücklich um jeden einzelnen Patienten kümmern (z.B. Nikotinersatztherapie [29]) und gemeinsam energisch alle Bemühungen unterstützen, das gesellschaftliche Umfeld

entsprechend zu beeinflussen (31). Bisher ist die öffentliche Resonanz auf die Forderungen der Standesorganisationen erstaunlich gering.

Mukolytika

Vor allem N-Acetylcystein (z.B. Flumucil® u.v.a.), aber auch andere Substanzen, sind jetzt als wirksames Medikament zur Prophylaxe von Exazerbationen der COPD anerkannt (21, 26, 30), besonders bei Patienten mit ausgeprägt produktiver Bronchitis länger als zwei Monate im Jahr. Diese Prophylaxe ist preiswert und ihre Wirksamkeit in den Wintermonaten besonders gut belegt.

Influenza-Schutzimpfung

Die Influenza-Schutzimpfung führt zu einer Reduktion von Morbidität und Sekundärkomplikationen (z.B. Pneumonien; Evidenzgrad A [18, 19, 20]). Sie muss jährlich erfolgen, vorzugsweise im September/November und muss die aktuell von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Antigenkombination berücksichtigen. Zu beachten ist ferner, dass mit zunehmendem Alter die Ansprechrate sinkt (Alter > 65 Jahre: Ansprechrate < 70%) und der Impfschutz auch kürzer ist (nur 3 statt 5 Monate).

Pneumokokken-Schutzimpfung

Bisher ist es nicht gesichert, dass die Pneumokokken-Schutzimpfung Exazerbationen bei COPD vermindert, zumal Pneumokokkenpneumonien bei COPD-Patienten nicht häufiger sind. Die Impfung wirkt gegen die bakteriämisch-septische Form der Pneumokokkenpneumonie, die eine erhöhte Letalität hat. Ein positiver Effekt wird bei älteren Patienten mit und ohne COPD angenommen; deshalb wird die Pneumokokken-Schutzimpfung zur Risikoreduktion bei allen COPD-Patienten empfohlen (Evidenzgrad D [21, 22]). Eine Schutzwirkung wird bei zirka 60 Prozent angenommen. Die Pneumokokken-Schutzimpfung kann parallel zur Influenzaimpfung an kontralateraler Stelle erfolgen. Eine Wiederimpfung ist bei Erwachsenen frühestens nach sechs Jahren, bei Immungeschwächten nach zwei bis

Therapie der COPD Teil 2: Sauerstofftherapie, nichtpharmakologische Therapie und Prophylaxe

drei Jahren nötig. Auch hier gilt, dass der Impferfolg mit zunehmendem Lebensalter abnimmt (22).

Literatur:

1. Pauwels, R.A. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256.
2. *British Thoracic Society: Thorax* 1997; 52: 1.
3. Connors, A.F. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959.
4. NOTT = Nocturnal Oxygen Therapy Trial group: *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391.
5. *American Thoracic Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152, 77.
6. Kramer, N. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799.
7. Plant, P.K. et al.: *Lancet* 2000; 355: 1931.
8. Simmonds, A.K., Elliot, M.W.: *Thorax* 1995; 50: 604.
9. Meecham Jones, D.J. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 152: 538.
10. Nava, S. et al.: *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 721.
11. Cooper, J.D. et al.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 106.
12. Brenner, M. et al.: *Chest* 1998; 113: 652.
13. Niedermeier, J. et al.: *Pneumologie* 2001; 55: 396.
14. Szczepanski, R.: In: W. Petro (Hrsg.): *Pneumologische Prävention und Rehabilitation. Vol. 2. Springer, Berlin* 2000 15. *American Thoracic Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1666.
16. *American Thoracic Society und European Respiratory Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1.
17. *Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Tabakabhängigkeit. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Deutscher Ärzte-Verlag* 2001.
18. Dernicheli, V. et al.: *Vaccine* 2000; 18: 957.
19. *National Advisory Committee on Immunization (NACI): Can. Commun. Dis. Rep.* 2001; 27: 1.
20. *Centers for Disease Control: www.cdc.gov/epo/mmwr/preview*
21. Worth, H. et al.: *Pneumologie* 2002; 56: 704.
22. *Centers for Disease Control: MMWR* 1989; 38: 64.
23. Gorecka, D. et al.: *Thorax* 1997; 52: 674.
24. Fletcher, E.C. et al.: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1070.
25. Chaouat, A. et al.: *Eur Respir. J.* 1999; 14: 1002.
26. *Information fran läkemedelsverket* 2002; 13: 8.
27. Welte, T.: *Internist* 2001; 42: 349.
28. Smoller, J.W. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 6.
29. *AMB* 2000, 34, 25.
30. *AMB* 2002, 36, 15.
31. *AMB* 2003, 37, 7
32. *Medical Research Council Working Party: Lancet* 1981 (i): 681.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 3, März 2003. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Medikamente clever einkaufen!

DOX Mart

Info:

E-Mail: doxmart@rosenfluh.ch

Fax: 052-672 23 89