

UNDERHÅLLS- BEHANDLING VID KOL

Rökkavvänjning är det enda som gör att sjukdomsprogressen avtar. Symtom och exacerbationer avgör behandlingsindikationen. Farmakologisk behandling, men även fysisk träning och nutrition, har stor betydelse vid KOL.



KJELL LARSSON, leg läkare,
professor, enheten för lung- och
allergiforskning, Institutet för

miljömedicin,
Karolinska institutet, Stockholm
kjell.larsson@ki.se

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) utvecklas oftast med ett smygande förlopp under decennier. Debuten äger oftast rum vid 40–50-årsåldern, och sjukdomen ger endast lindriga symtom i tidiga faser. I detta tidiga stadium av sjukdomen är behandling, fränsett rökkavvänjning, oftast inte indicerad. Om sjukdomen tillåts att progrediera tillkommer dyspné vid ansträngning, vilket tilltar med åren. Utöver detta drabbas KOL-patienten av akuta exacerbationer, vilket starkt kan påverka livskvaliteten.

Grundbehandling vid KOL är rökkavvänjning, som är den enda behandling som minskar sjukdomsprogressen med åtföljande lungfunktionsförlust. Rökkavvänjning är alltid indicerad oavsett sjukdomens svårighetsgrad. Annan terapi (se nedan) kan ge symtomlindring hos rökare med KOL men påverkar inte sjukdomens fortsatta utveckling om patienten fortsätter att röka.

Vid symtomgivande sjukdom är behandling med läkemedel och fysisk rehabilitering ofta indicerad. Svår KOL med kronisk arteriell hypoxi är en systemsjukdom som kräver stora behandlingsinsatser från ett stort antal medicinska discipliner representerade av läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster, dietister, arbetsterapeuter med flera.

Bedömning av behandlingsresultat

Vid bedömning av behandlingsresultat vid underhållsbehandling av KOL är symtombilden av stor vikt. Hosta, upphostningar, dyspné och trötthet är viktiga symtom som skall registreras vid varje besök. Likaså skall vikt noteras eftersom viktnedgång är ett illavarslande symtom vid KOL. Body mass index (BMI) <21 kg/m² är förknippat med ökad mortalitetsrisk. Dyspné bör bedömas med hjälp av en dyspnéskala, där MRC-skalan torde vara den bäst utvärderade (Fakta). Det är viktigt att man vid anamnesupptagningen relaterar till patientens vardagliga liv, till exempel att gå och handla, att gå till garaget etc. Genom att ta upp samma fråga vid varje besök får man en uppfattning om klinisk förbättring eller försämring. Det är inte ovanligt att patienten anger samma grad av dyspné efter insatt behandling men att denna dyspné faktiskt visar sig komma vid en högre be-

FAKTA

Dyspné enligt Medical Research Council (MRC) [1]

- o Ingen andnöd annat än vid mycket kraftig ansträngning.
- 1 Andnöd vid snabb promenad eller vid gång i uppförsläge.
- 2 Går långsammare än personer i samma ålder på grund av andnöd eller behov av att stanna och hämta andan vid gång i egen takt på plan mark.
- 3 Stannar efter cirka 100 meters promenad eller några minuters gång på plan mark på grund av andnöd.
- 4 Kan inte lämna huset på grund av andnöd eller andnöd vid på- och avklädning.

lastning efter behandling än den gjorde före insatt terapi.

Det är viktigt att KOL-patienter regelbundet följs med spirometri. Resultatet av spirometrin vid regelbundna besök är av mindre betydelse för ställningstagande till terapi men ger besked om sjukdomsutveckling.

Fysisk träning vid KOL

Patienter med lindrig KOL har ofta nedsatt fysisk kapacitet, och patienter med svår KOL har det alltid. Den nedsatta fysiska förmågan har flera orsaker, varav den försämrade ventilationen oftast är den viktigaste. Patienter med KOL har dessutom ofta kardiovaskulär sjukdom med sviktande hjärtfunktion och, i svårare fall, nedsatt skelettmuskelfunktion. Det höga andningsmedelläget och »air trapping« under arbete gör att förmågan att öka tidalvolymen under arbete är begränsad, varför den ökade ventilationen i stor utsträckning måste ombesörjas via en ökad andningsfrekvens. Rökning utgör en riskfaktor för både KOL och kardiovaskulär sjukdom, och dessa sjukdomar förekommer ofta hos en och samma patient. Samvariationen mellan KOL och hjärtsvikt är betydande, vad gäller såväl högersom vänsterkammarsvikt [2].

Nedsatt skelettmuskelfunktion är inte ovanligt vid svår KOL. Många KOL-patienter lever ett stillasittande liv med åtföljande muskelsvaghet och dålig kondition. Dessutom leder hypoxin inte sällan till en skelettmuskeldysfunktion [3]. Många patienter kan också ha nedsatt skelettmuskelfunktion på grund av oral steroidterapi och undernäringstillstånd.

Motion och fysisk aktivitet befrämjar hälsan hos friska och sjuka nästan oavsett sjukdom och utgör en av hörnstenarna vid behandling och rehabilitering vid KOL. Hos KOL-patienter med symtom av sin sjukdom är aktiva åtgärder för ökad fysisk aktivitet en viktig del av behandlingen om inte kontraindikatio-

SAMMANFATTAT

Rökkavvänjning är den viktigaste behandlingen vid KOL och den enda behandling som gör att sjukdomsprogressen avtar.

Behandlingsindikation vid KOL avgörs i första hand av symtom och exacerbationsfrekvens.

Fysisk träning är en av hörnstenarna vid behandling av KOL.

Behandling med bronkdilaterande farmaka, i första hand antikolinergika, är indicerad för att lindra symtom.

Inhalationssteroider i kombination med långverkande β_2 -agonister samt tiotropium förebygger exacerbationer vid KOL.

Inhalationssteroider, särskilt i kombination med långverkande β_2 -agonister, synes minska mortalitet vid KOL.

Nutritionaspekter är av stor betydelse vid behandling av svår KOL.

Svår KOL är en systemsjukdom med manifestationer från ett flertal organ som kräver behandling.

ner på grund av annan sjukdom föreligger. Det är helt klart att fysisk träning höjer livskvaliteten och minskar symtom vid KOL [4, 5]. Det är viktigt att inte bara initiera träningsprogram utan även se till att den fysiska aktiviteten upprätthålls efter en initial träningsperiod. De positiva effekterna av ett genomfört träningsprogram förloras på sikt om patienten återgår till ett stillasittande liv [6, 7].

Träning i praktiken. En viktig del av behandlingen är att lära patienterna att de verkligen kan anstränga sig och att de symtom som fysisk ansträngning orsakar inte är farliga. Det gäller att införliva fysisk aktivitet i vardagen. Det är därför viktigt att patienterna inte bara genomför en träningsperiod hos sjukgymnast under en begränsad tidsperiod utan att man tillsammans med patienten även kommer fram till ett tränings- och aktivitetsprogram som skall upprätthållas kontinuerligt efter det att träningen hos sjukgymnast avslutats.

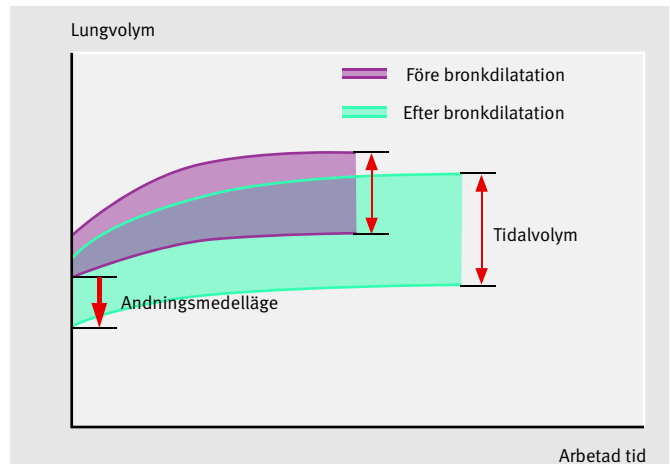
Den initiala träningen skall i första hand utföras som konditionsträning (aerob träning), och ett lämpligt träningsprogram kan genomföras vid 3–5 besök per vecka under 6–10 veckor. Träningen måste ske vid tämligen hög belastning, över 60 procent av maximal kapacitet, för att maximal aerob kapacitet och maximal syreupptagningsförmåga skall uppnås [8, 9]. Arbetsintensiteten vid träning kan bestämmas utifrån maximal hjärtfrekvens eller bedömas med hjälp av dyspné under arbete, till exempel intensitet 3–5 enligt Borg-skalan. I praktiken är det ofta svårt att genomföra ett träningsprogram med tre, fyra eller fem besök per vecka, och träningen får då anpassas till vilka resurser som står till förfogande. Även styrketräning ger positiva effekter i form av ökad muskelstyrka och förbättrad aerob kapacitet hos patienter med KOL om den genomförs på en intensitetsnivå som överstiger 50 procent av patientens maximala [10, 11]. Patienter hos vilka syremättningen sjunker under 90 procent under arbete kan med fördel träna med samtidig oxygentillförsel. Syrgasandning under fysisk ansträngning förlänger arbetstiden och minskar andningsarbetet [12]. Vidare kan oxygentillförsel under arbete minska dyspnén [13] och öka genomblödningen i benmuskulaturen [14] hos dessa patienter. Patienter som får kontinuerlig oxygenbehandling skall använda denna även under träningspassen. Patienter som deltar i träning bör ha optimerad läkemedelsterapi, studier har visat till exempel att tränings effekterna är bättre om patienterna behandlats med tiotropium än med placebo [15].

Under tiden för träning inom vården skall fysisk aktivitet i vardagen diskuteras. Patienten kan, tillsammans med sjukgymnast eller annan lämplig vårdgivare, lägga upp träningsprogram som anpassas individuellt efter varje patients förutsätt-



FOTO: Jeppe Gustafsson/Scanpix

Fysisk träning höjer livskvaliteten och minskar symtom vid KOL.



Figur 1. Andningsmönstret under arbete vid KOL. Andningsmedelläget förhöjs under arbete vid KOL, och tidalvolymen (andningsdjupet) ökar endast i liten utsträckning. Bronkdilatation medför sänkning av andningsmedelläget, vilket medför att andningsarbetet minskar och att tidalvolymen kan ökas något mer under arbete, som således kan förlängas. Figur modifierad efter O'Donnell [16].

ningar. Promenader är för många en lämplig motionsform och bör, om inte hinder på grund av annan sjukdom finns, ingå i de dagliga aktiviteterna.

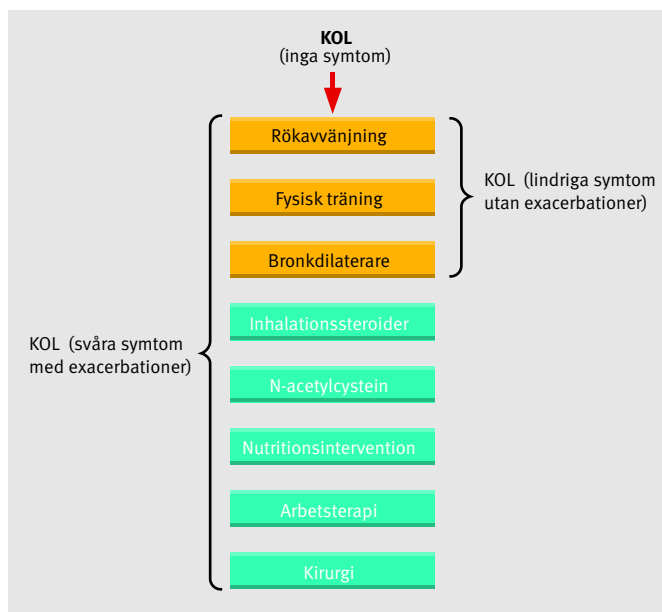
Läkemedelsbehandling vid KOL

Med undantag för den farmakologiska behandling som är en del i rökavvänjning är läkemedelsbehandling idag inte indicerad vid lindrig KOL om patienten inte har symtom. Denna rekommendation grundar sig inte på negativa läkemedelsstudier vid lindrig sjukdom utan på att frågan inte är undersökt i kontrollerade studier. Sjukdomsprogressen vid KOL påverkas inte av läkemedel hos dem som fortsätter att röka.

Personer med KOL har oftast hosta med upphostningar (kronisk bronkit). När sjukdomen blir svårare tillkommer dyspné, och vid svår sjukdom lider patienten ofta av besvärande trötthet. Specifik farmakologisk terapi mot dessa symtom saknas. Dock kan man med farmakologisk behandling påverka symtom och livskvalitet hos många patienter. Behandling som avser att förebygga exacerbationer skall ges kontinuerligt under lång tid. Hos vissa patienter kan det bli fråga om kontinuerlig terapi året runt medan andra kan klara sig med behandling delar av året, i första hand under den kalla årstiden då tendensen till exacerbationer är störst.

Bronkdilaterande behandling. När dyspné uppträder och symtomet tolkas vara en direkt följd av KOL, är behandlingsförsök med bronkdilaterande läkemedel indicerat. Av två skäl måste behandlingsförsöken utvärderas med intervju. För det första kan läkemedel ha gynnsamma effekter som inte kan påvisas med enkel spirometri men som beror på att behandlingen har positiv inverkan på andningsmedelläget, vilket inte återspeglas av enkla spirometriska mätningar. För det andra upplever inte alla patienter minskad dyspné vid behandling med bronkdilaterare även om vissa positiva effekter på lungfunktionen noterats [17]. Effekten av behandling på dyspné vid KOL har en tämligen dålig korrelation med enkla spirometriska mått som vitalkapacitet (VC) och forcerad enskundsvolym (FEV₁), och det är mycket svårt att försöka förutsäga patientens upplevelse av dyspné från resultatet av en enkel spirometri.

Bronkdilatation vid KOL medför att patienten kan andas ut mer luft och därmed sänka andningsmedelläget, vilket lindrar



Figur 2. Behandling vid olika grader av KOL.

dyspnén (Figur 1). Minskad dyspné vid KOL är visad vid behandling med såväl antimuskarinka (ipratropium, tiotropium) som långverkande β_2 -agonister (salmeterol, formoterol) [18-22]. KOL-patienten kan genomföra ett längre och/eller tyngre arbete vid samma grad av andnöd efter inhalation av bronkdilaterare än efter placeboinhalation.

Effekt av tiotropium vid underhållsbehandling av KOL har nyligen publicerats i en Cochranerapport, som konkluderar att tiotropium förebygger exacerbationer, minskar symtom och förbättrar livskvalitet [23].

Exacerbationer vid KOL är ofta infektionsutlösta och innebär tillfälliga perioder med ökade symtom och allmän försämring. Exacerbationerna ger ofta, förutom den akuta försämringen som kan kräva sjukhusvård, upphov till perioder med långvarig allmän försämring innan patienten långsamt återhämtar sig. Negativ påverkan av en exacerbation kan kvarstå i flera månader efter det akuta skedet. Bronkdilaterande terapi med tiotropium har i flera undersökningar visats ha en förebyggande effekt på exacerbationer vid KOL [24, 25].

Det finns ett flertal studier i vilka olika bronkdilaterare jämförts vid KOL, men eventuella additionseffekter vid kombinationsbehandling är ofullständigt studerade. I en undersökning noterades adderad bronkdilaterande effekt vid kombination av tiotropium och formoterol jämfört med endera läkemedlet givet var för sig [26]. I denna undersökning bedömdes inte effekt på dyspné och exacerbationer.

Glukokortikoider. I en 3-årig studie fann man att försämringen av livskvalitet var långsammare under behandling med en flutikason än med placebo trots att försämringen i lungfunktion förlöpte parallellt [27]. Det finns idag inget underlag för behandling med inhalationssteroider vid lindrig KOL, men flera undersökningar har visat en förebyggande effekt på exacerbationer hos patienter med svår sjukdom [27, 28]. Det förefaller vara patienter med svår KOL och frekventa exacerbationer som har störst nytta av behandling med inhalationssteroider.

I två stora undersökningar har det visats att den förebyggande effekten på exacerbationer vid KOL ytterligare förbättras om inhalationssteroiden kombineras med en långverkande β_2 -agonist [29, 30]. I dessa studier gav den långverkande β_2 -agonisten (formoterol), givet ensam, ingen signifikant förebyggande

effekt på exacerbationer. Den praktiska konsekvensen av dessa studier synes vara att man, när behandling med inhalationssteroider anses indicerad, alltid skall ge dessa i kombination med en långverkande β_2 -agonist. Det finns ännu inga undersökningar som studerat om man kan förbättra effekten av inhalationssteroid tillsammans med långverkande β_2 -agonist eller tiotropium genom att kombinera alla tre preparattyperna.

Vid en terapi som syftar till att nedbringa antalet exacerbationer kan behandlingen inte styras utifrån symtom, lungfunktion eller andra kliniska utfallsvariabler eftersom man med dessa inte kan dokumentera effekten på exacerbationer hos den enskilde individen.

När man hos patienter med svår KOL och frekventa exacerbationer påbörjar behandling med inhalationssteroider, ensamt eller i kombination med långverkande β_2 -agonist, skall denna sedan ges under lång tid i förebyggande syfte. Behandlingsstrategin att ge bronkdilaterare och/eller inhalationssteroider till KOL-patienter i syfte att förebygga exacerbationer kan närmast jämföras med behandling av hypertoni och andra kroniska tillstånd. Det finns belägg för att exacerbationer driver mortaliteten vid KOL [31]. Det ligger därför nära till hands att förebyggande behandling mot exacerbationer nedbringar dödligheten i KOL, men det finns inga studier med denna primära frågeställning. En svårighet med denna typ av undersökningar är att definitionen av exacerbationer inte är helt entydig och växlar mellan studierna.

Det är viktigt att man intar en kritisk hållning till behandling med inhalationssteroider vid KOL. Även om risken för allvarliga biverkningar kan betraktas som liten finns det data som talar för att t ex frakturrisken ökar något [32].

Det finns ett antal undersökningar som visar att mortaliteten vid KOL påverkas positivt vid behandling med inhalationssteroider. Det rör sig om retrospektiva uppföljningar som visar minskad dödlighet generellt, dvs inte bara i respiratorisk sjukdom, hos KOL-patienter som får regelbunden behandling med inhalationssteroid jämfört med placebobehandling eller referensgrupper som får annan terapi [33-36]. Det finns indikationer på att inhalationssteroider minskar dödligheten i kardiovaskulär sjukdom [37]. I en nyligen publicerad, treårig, studie som inkluderade över 6 000 personer med KOL och som hade mortalitet som primär effektvariabel jämfördes flutikason/salmeterol med placebo. Man fann en positiv effekt på överlevnad, livskvalitet och exacerbationer i den aktivt behandlade gruppen jämfört med placebo [38].

N-acetylcystein. Ibland ges slemlösnande behandling till patienter med KOL, men det vetenskapliga underlaget för denna behandling saknas.

Peroralt N-acetylcystein kan minska exacerbationsfrekvensen vid kronisk bronkit [39], men denna effekt medieras sannolikt inte av en effekt på slemmets viskositet [40]. Det finns ett flertal studier som visar en förebyggande effekt på exacerbationer, men behandlingen har ingen effekt på lungfunktionen [41, 42]. Oral behandling med N-acetylcystein kan således vara indicerad vid KOL och kronisk bronkit hos patienter med frekventa exacerbationer. Liksom övrig exacerbationsförebyggande terapi skall den ges kontinuerligt under lång tid. Nyligen publicerade data tyder dock på att tillägg av N-acetylcystein inte ger ytterligare exacerbationsförebyggande effekt hos patienter som behandlas med inhalationssteroider [43].

Övrig farmakologisk terapi. Andra farmaka kan ibland komma till användning vid underhållsbehandling av KOL. Vissa patienter kan vara hjälpta av teofyllin i peroral form, men den vetenskapliga dokumentationen för denna behandling är mycket

bristfällig [44]. Peroral underhållsterapi med steroider skall, av flera skäl, undvikas vid KOL-behandling. I en Cochrane-rapport från 2005 fann man ingen effekt på lungfunktionen vid långtidsbehandling med perorala steroider motsvarande en dos av 10–15 mg prednisolon dagligen [45]. Hos enstaka patienter kan behandling med perorala steroider, efter mycket noggrant övervägande, anses indicerad.

Malnutrition vid KOL

Med undernäringstillstånd eller malnutrition menas att individen har förlorat en stor del av sin biologiskt aktiva kroppsmassa eller har för låga depåer av protein, fett, mineraler etc. Malnutrition är vanligt vid KOL, och vid svår KOL noteras inte sällan viktneknedgång och avmagring.

Undernäringstillstånd vid KOL är ett illavarslande symtom som är förknippat med dålig prognos och utgör en oberoende riskfaktor för död [46]. Ett flertal studier av nutritionseffekter vid KOL har genomförts. Dessa studier är i många fall utförda på ett fåtal patienter och därför inte alltid helt konklusiva. Det är viktigt att man på ett tidigt stadium beaktar behovet av nutritionsaspekter vid KOL-rehabilitering. Målsättningen med nutritionsbehandlingen är att stoppa vikt förlust och förbättra nutritionsstatus.

Det förefaller även vara av stor vikt att nutritionsstatus optimeras för att övrig rehabilitering, i första hand fysisk träning, skall ge gott resultat. Man har i flera undersökningar funnit positiv effekt på kroppsvikt och i några undersökningar positiva effekter på funktionella mått såsom gångsträcka [47, 48], muskelstyrka [49, 50] och dyspné [48].

I en holländsk studie påvisades ökning av kroppsvikt, fettfri massa, muskelstyrka, fysisk arbetskapacitet och livskvalitet efter åtta veckors rehabilitering med tillägg av näringssupplement till KOL-patienter med undernäringstillstånd [51].

Vid behandling av KOL-patienter med nutritionsproblem är det viktigt att det i rehabiliteringsgruppen finns en dietist som

kan ge råd och tillsammans med patienten långsiktigt påverka kostintaget med målsättningen att vända den negativa utvecklingen och förbättra nutritionsstatus.

Arbetsterapi

Arbetsterapeuten är en mycket viktig person för många patienter med KOL, framförallt de med svår sjukdom. Att inte orka med de vardagliga sysslorna upplever många KOL-patienter som det mest besvärande i sjukdomsbilden. Arbetsterapeuten kan hjälpa patienten med att utveckla energisparande tekniker i vardagen. Med arbetsförenklande råd kan det vardagliga livet underlättas. En viktig uppgift är också att hjälpa till med hur aktiviteter i vardagen skall prioriteras. I arbetsterapeutens roll ingår även instruktion om andningsteknik och utprovning av hjälpmedel. Utöver detta är bostadsanpassning en viktig del av arbetsterapeutens uppgifter.

Kirurgi

Lungtransplantation är, av flera orsaker, sällan aktuellt vid KOL. Patientens ålder och förekomst av andra sjukdomar är vanligtvis kontraindicerande men i enstaka fall av svår KOL hos unga personer kan transplantation bli aktuell. Volymreducerande kirurgi kan bli aktuell vid svår KOL hos patienter med lokaliserat emfysem; vid generellt utbrett emfysem har patienten ingen nytta av denna operation. Genom att avlägsna emfysemläsor som andantränger lungområden med bättre bibehållen funktion tillåts dessa områden att expandera, vilket innebär en positiv effekt. Volymreducerande kirurgi kan därför, hos vissa patienter, medföra kraftigt minskad dyspné och förbättrad livskvalitet [52].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Kjell Larsson har under de senaste fem åren uppburit arvode för föreläsning och/eller rådgivning från AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD och Pfizer.*

REFERENSER

- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003793.
- Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May;155(5):1541-51.
- Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Feb;155(2):555-61.
- O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(4):892-8.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2005 Mar;127(3):809-17.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Kordecki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002 Feb;19(2):209-16.
- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004 Jul;24(1):86-94.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD002876.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-24.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2006;27(3):547-55.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-303.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9356):449-56.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22(6):912-9.
- Szafarski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(1):74-81.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
- Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):580-4.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J.* 2002;20(4):819-25.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-60.
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53-9.
- Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F, et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3489-99.