

# COPD Update 2015: Zellbiologie goes Clinic? – Wichtige Forschungsergebnisse für den Kliniker

## COPD Update 2015: Cell Biology goes Clinic? – Important Research Findings for Clinicians

### Autoren

B. Schmeck<sup>1,2</sup>, L. Jerrentrup<sup>1,2</sup>, R. Bals<sup>3</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 8.6.2015  
akzeptiert nach Revision  
16.10.2015

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1563785>  
Pneumologie 2015; 69: 704–710  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Bernd T. Schmeck**  
Institut für Lungenforschung  
Philipps-Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Straße 2  
35043 Marburg  
bernd.schmeck@uni-marburg.de

### Serienherausgeber

**M. Witzernath, Berlin**

### Zusammenfassung



Die COPD ist eine sehr häufige, chronische, nicht ansteckende Erkrankung, die weltweit eine hohe Mortalität und hohe sozioökonomische Kosten verursacht. Ihre klinische Betrachtung wird zunehmend umfassender und beinhaltet unter anderem die Lungenfunktion, die Exazerbationshäufigkeit, die körperliche Leistungsfähigkeit, das Dyspnoeempfinden und Komorbiditäten. Auf der anderen Seite sind unsere therapeutischen Möglichkeiten aber sehr eingeschränkt: Es gibt zwar mehrere gut verträgliche und wirksame, kombinierbare Bronchodilatoren aus der Gruppe der langwirksamen Beta2-Mimetika und Anticholinergika, aber kaum Medikamente, die ursächlich in der Pathophysiologie angreifen. Als antiinflammatorische Prinzipien stehen nur die inhalierbaren Glukokortikoide und ein oral verfügbarer Inhibitor der Phosphodiesterase 4 zur Verfügung, die jeweils bei einem Teil der Patienten zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führen können. Dieser Mangel an wirksamen ursächlichen Therapieprinzipien einerseits und an Biomarkern für eine klare Patientenstratifizierung andererseits liegt zu großen Teilen in unserem limitierten Verständnis der Pathophysiologie begründet. Daher sollen im Folgenden die aktuellen Fortschritte der klinischen und experimentellen Forschung zur COPD mit Bezug zur Praxis zusammenhängend dargestellt werden.

### Einleitung



Die COPD ist mit 3,3 Mio. Todesfällen pro Jahr die vierthäufigste Todesursache weltweit. Sie verursacht eine bedeutende Einschränkung der Lebensqualität und alleine in der Europäischen Union jährliche Kosten von etwa 141 Mrd. € [1]. Die Hauptursachen der COPD liegen, global gesehen, in der chronischen Exposition gegenüber Zigarettenrauch und verbrannter Biomasse (etwa

### Abstract



The COPD is a very common, chronic, non-contagious disease causing high mortality as well as high socio-economical costs worldwide. Its clinical assessment progressively becomes more comprehensive including the lung function, the rate of exacerbations, the physical capacity, the sensation of dyspnoea, and comorbidities. On the other hand, our therapeutic options are very limited: Although there are several well-tolerated and effective combinable bronchodilators of the group of long-acting beta2-mimetics and anticholinergics, drugs causally affecting pathophysiology are barely available. As anti-inflammatory principles only inhaled glucocorticoids as well as one orally available inhibitor of phosphodiesterase 4 are approved, each improving the course of disease in a subgroup of patients. This lack of effective causative therapeutic principles on the one hand and of biomarkers clearly stratifying patients on the other hand to a large extent are caused by our limited understanding of the pathophysiology. Therefore, this review presents the current progress in clinical and experimental research on COPD with regard to clinical practice.

innerhäusiges Kochen mit Holz). Die COPD ist klinisch oft gekennzeichnet durch eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit, Luftnot, Husten mit Auswurf und wiederkehrende z.T. krankenhauspflichtige Exazerbationen [2]. Diese Symptome sind vor allem auf eine chronische Bronchitis mit wenig reversibler Atemwegobstruktion und Mukushypersekretion und ein Emphysem zurückzuführen. Mit der COPD können u. a. eine pulmonale Hypertonie, eine Muskelschwäche sowie kardiale,

metabolische und psychiatrische Erkrankungen assoziiert sein. Es sind mehrere langwirksame Bronchodilatoren zur Einzel- oder Kombinationstherapie zugelassen und weitere sind in der Entwicklung. Zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs stehen zurzeit aber nur inhalierbare Glukokortikoide und ein oral verfügbarer Inhibitor der Phosphodiesterase 4 zur Verfügung, die jeweils nur für eine Untergruppe von Patienten vorteilhaft sind [3]. In aktuellen Phase-III-Studien findet sich zurzeit neben weiteren langwirksamen Beta2-Mimetika und Anticholinergika ein Inhibitor des Kalzium-abhängigen Kaliumkanals [4]. In Phase-I- oder -II-Studien bzw. in der präklinischen Entwicklung stehen aber einige vielversprechende antiinflammatorische Substanzen zur Verfügung, wie weitere Phosphodiesterase-Inhibitoren, Zytokin-Antagonisten, aber auch Inhibitoren für Proteasen, Elastase oder die Matrixmetalloproteinasen, die auf aktuellen experimentellen Forschungsergebnissen beruhen.

### Neues zur Pathogenese der COPD

▼ Eine wichtige ungeklärte Frage im Umgang mit exponierten Patienten ist die individuelle Prädisposition für die Entstehung einer chronischen Bronchitis oder eines Emphysems. In einer aktuellen Arbeit wurde diese Frage mithilfe funktioneller Genomik untersucht: CT-morphologische Messungen der Wanddicke der Atemwege wurden mit Genexpressionsmustern und genomweiten Assoziationsstudien von Genpolymorphismen korreliert [5]. Die Autoren schlussfolgerten, dass Polymorphismen in den Genen SERPINE2, MAGI2 und NT5C3B mit der Wanddicke und Entzündungsreaktion der Atemwege korrelieren. Dies wurde jedoch nicht funktionell belegt. Diese Daten werden komplementiert von einer Studie, die fünf verschiedene CT-morphologische Emphysemtypen (normal, mild, moderat und schwer zentrilobulär sowie panlobulär) ebenfalls genomweit mit Genpolymorphismen korreliert hat [6]. Hier wurden neben fünf bekannten Loci zwei neue identifiziert: MYO1D, ein atypisches Klasse-I-Myosin, ist in der Studie mit einem schweren zentrilobulären Emphysem assoziiert und VMA8 mit einem panlobulären Emphysem. Die meisten Loci liegen in zelltypspezifischen Verstärkerregionen von Fibroblasten, sodass sie eine Rolle in der Genexpression dieser Zellen in der Lunge spielen können. In einer anderen, ebenfalls genomischen Studie wurde beschrieben, dass die Mutationen der Telomerasen TERT und TR deren katalytische Aktivität beeinträchtigen und durch ihre autosomal dominante Vererbung einen Risikofaktor für das Auftreten von schweren Lungenemphysemen bei Rauchern mit einer COPD darstellen [7]. Eine andere Richtung wurde in einer Arbeit eingeschlagen, die nach der Verbindung spezifischer COPD-Verläufe mit Sphingolipiden im Plasma gesucht hat [8]. Hier wurden eine negative Assoziation von Sphingomyelinen mit dem Vorliegen eines Emphysems und eine positive Assoziation von Glykosphingolipiden mit Exazerbationen beobachtet. Jedoch gibt es ebenfalls aus dem letzten Jahr eine methodisch unterschiedliche Studie, die diesen Befunden teilweise zu widersprechen scheint [9]. Ein wichtiger Schritt zu einem möglichen klinischen Einsatz dieser „Lipidomik“ könnte die Beobachtung sein, dass im Sputum von Rauchern mit COPD dreizehn Lipide signifikant invers mit der FEV1/FVC und ein Ceramid mit der CO-Diffusion korrelieren [10]. Da diese Lipide teils gegensätzliche Wirkungen in Bezug auf Entzündung und Gewebemöostase haben, sind weitere funktionelle Studien notwendig. Ein wichtiges Zeichen der chronischen Bronchitis bei Rauchern ist auch eine Fehlregulation der Mucine in den Atem-

wegen und eine Herunterregulation des Gens MUC5B [11]. Im Mausmodell konnte nun gezeigt werden, dass es beim Fehlen von MUC5B zu einer Störung der mukoziliären Reinigung der Atemwege, der Makrophagenfunktion und der Gewebemöostase kommt [12]. Die Mäuse konnten eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* nicht mehr erfolgreich bekämpfen, und es kam zur Ansammlung von apoptotischen Zellen. Einen weiteren Hinweis auf eine gestörte Makrophagenfunktion in der COPD erbrachte eine Transkriptom-Studie. Hier wurden mRNA-Transkriptome von 28 unterschiedlichen *in vitro* Stimulationen humaner Makrophagen mit denen von Alveolarmakrophagen von Rauchern und COPD-Patienten verglichen [13]. Bei den COPD-Patienten zeigte sich hier v.a. ein Verlust eines Interferon  $\gamma$ -abhängigen Moduls, was möglicherweise prädisponierend für virale Infektionen sein könnte. Neben der Entzündungsreaktion scheint auch die Gewebemöostase bei der COPD gestört zu sein. So fanden sich in den Lungen von COPD-Patienten Hinweise auf Mitochondrienstörungen und eine Autophagie von Mitochondrien, eine sogenannte Mitophagie [14]. Dabei führte Zigarettenrauch in menschlichen Bronchialepithelzellen zur Induktion einer Mitophagie durch Stabilisierung des Regulators PINK1, während eine Mitophagie-Inhibition Zigarettenrauch-exponierte Mäuse vor einer Emphysementwicklung schützte. Dies deutet darauf hin, dass diese Form der Autophagie tatsächlich ein Pathophänomen ist, das therapeutisch nutzbar sein könnte. Ebenfalls scheinen im Bronchialepithel von COPD-Patienten die epithelialen Junctionen und damit die Barrierefunktion gestört zu sein [15]. Diese Störung persistiert offenbar auch nach einer Beendigung des Zigarettenkonsums. Bronchoskopisch gewonnene basale Stammzellen aus den kleinen Atemwegen von COPD-Patienten zeigten im Vergleich zu Basalzellen von Nichtrauchern ein geringeres Potenzial, *in vitro* wieder eine intakte Epithelschicht mit guter Barrierefunktion und einer adäquaten Zahl sekretorischer Zellen auszubilden [16]. Dies mag zum Teil auf ein verändertes DNA-Methylierungsmuster im Bereich von Genen zurückzuführen sein, die für Wachstum und Proliferation notwendig sind. Ein weiterer pathophysiologisch wichtiger Aspekt der COPD ist also die Regenerationsfähigkeit des Lungengewebes. Die Anwendung von Stammzellen kann möglicherweise in Zukunft zur Behandlung der COPD beitragen. Gerade weil beim Emphysem funktionelles Gewebe untergegangen ist, wäre seine Neubildung ein wichtiges Ziel. Zum einen werden große Fortschritte in der Erzeugung von Stammzellen gemacht, die ohne die Verwendung von embryonalem Gewebe auskommen. Hier spielen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) eine wichtige Rolle, da sie im Prinzip aus jeder Zelle des Körpers gewonnen werden können [17]. Weiterhin wächst das Wissen über die Biologie der endogenen Stammzellen der Lunge, was auch therapeutisch genutzt werden könnte. Eine aktuelle Studie mit Mäusen zeigte, dass Trp63- und Keratin 5-exprimierende Stammzellen der distalen Atemwege essenziell für die Regeneration der Lunge nach einer infektionsbedingten Schädigung des Gewebes waren. Ein Gewebeschaden induzierte die Proliferation der Stammzellen, die sich daraufhin in den Alveolen an Stellen interstitieller Entzündung ansammelten und zu Typ-I- und -II-Pneumozyten sowie bronchiolären sekretorischen Zellen differenzierten [18]. Es gelang bereits einigen Arbeitsgruppen, eine teilweise funktionsfähige Lunge künstlich zu generieren, indem eine Bindegewebsstruktur mit Lungenzellen besiedelt wurde [19,20].

In aktuellen Studien wird ein weiterer offenbar eigenständiger prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer COPD betrachtet – die HIV-Infektion [21]. So zeigte sich in HIV-infizierten

COPD-Patienten eine verminderte Zahl von CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage, während die Anzahl im Blut normal war [22]. Weiterhin korrelierte der CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotient in der BAL mit der FEV1.

Auch die Entwicklung von Biomarkern ist eng mit dem Verständnis der Pathomechanismen der COPD verbunden. Biomarker sind für die klinische Arbeit wichtig, da sie die Diagnose verbessern können und eine individualisierte Therapie ermöglichen. Allerdings gibt es derzeit keinen klinisch verwendbaren Marker, wenn auch in großen Studien intensiv danach gesucht wurde [23]. Beispielsweise kann durch die Kombination einiger Marker im Serum die Mortalität besser abgeschätzt werden [24]. Auch die Bildgebung mittels CT kann als Biomarker Auskunft über die Progression geben, sei es als Lungendichtemessung [25] oder in Kombination mit der CT-basierten Bestimmung der „functional small airway disease“ [26].

## Exazerbationen

Exazerbationen stellen eine wichtige Herausforderung in der Betreuung von COPD-Patienten dar und werden u. a. durch Infektionen mit Rhinoviren und das Respiratory-Syncytial-Virus angestoßen. In Studien mit einer experimentellen Rhinovirus-Infektion von COPD-Patienten ergaben sich Hinweise, dass das Oberflächenmolekül CD11b auf neutrophilen Granulozyten wesentlich an ihrer Rekrutierung aus dem Blut in die Lunge beteiligt sein könnte [27]. Weiterhin zeigte sich nach der Virusinfektion bei COPD-Patienten ein vermehrter Einstrom von CD3<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten in die Lunge, der bei Gesunden nicht auftrat [28]. Zudem kam es in Rhinovirus-infizierten COPD-Patienten zu einer Änderung des Lungenmikrobioms, im Besonderen zu einem vermehrten Nachweis von *Haemophilus influenzae*, einem Bakterium, das auch mit COPD-Exazerbationen in Verbindung gebracht wird [29]. Eine wichtige Aufgabe ist es, die Grundlage der verminderten Infektabwehr bei COPD-Patienten zu identifizieren. Unter anderem wurde beobachtet, dass Bronchialepithelzellen von COPD-Patienten durch Freisetzung des Transforming Growth Factors (TGF)-beta1 autokrin ihre eigene Expression des polymere Immunoglobulinrezeptors (pIgR) hemmen [30]. Dieser ist wichtig, um sekretorisches IgA an die Atemwegsoberfläche zu bringen, das dort die Adhäsion von Pathogenen verhindert. Der Einfluss des adaptiven Immunsystems in der COPD ist offenbar auch noch nicht vollständig verstanden. In einer aktuellen Arbeit wurden im Blut von COPD-Patienten vermehrt regulatorische T-Lymphozyten und abgeschwächt Effektor-T-Lymphozyten beobachtet [31]. Auch bezüglich der Therapie akuter Exazerbationen gibt es neue Erkenntnisse: Eine große Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass Patienten mit einer akuten COPD-Exazerbation, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, in den USA zu über 90% intravenöse Glukokortikoide erhielten [32]. Jedoch wiesen Patienten, die mit höheren Dosierungen behandelt wurden, längere Beatmungszeiten und Krankenhausaufenthalte sowie vermehrte Pilzinfektionen auf. Es sollte also zum einen die adäquate Dosierung der intravenösen Glukokortikoide diskutiert und zum anderen nach Möglichkeiten der weiteren Dosisreduktion, etwa durch Anwendung anderer antiinflammatorischer Prinzipien (s. u.), gesucht werden.

## Antiinflammatorische Therapiestrategien

Eine chronische und fehlregulierte Entzündung wird als zentrales pathophysiologisches Element der COPD angesehen [33]. Die heute gebräuchliche, aber nur bedingt wirksame antiinflammatorische Therapie erfolgt mit einem inhalativen Glukokortikoid (ICS) [34]. Diese Applikationsform hat den konzeptionellen Vorteil, keine oder wenige systemische Nebenwirkungen zu verursachen, jedoch möglicherweise auch den Nachteil, nicht auf die systemischen Effekte der COPD zu wirken. In einer aktuellen Studie wurde der Effekt eines langsamen Ausschleichens des ICS bei klinisch stabiler COPD mit anschließender Beibehaltung einer dualen Bronchodilatation untersucht [34]. Trotz Beendigung der ICS-Therapie konnte kein signifikant früheres Auftreten von Exazerbationen festgestellt werden. Auch in den sekundären Endpunkten Mortalität, Exazerbationszahl, Auftreten von Pneumonien, Dyspnoeempfindung oder kardiovaskuläre Ereignisse fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings kam es nach vollständigem Absetzen der ICS-Medikation (Woche 18) zu einem signifikanten Abfall der FEV1 um 38 ml, welcher analog am Ende der Studie (Woche 52) mit 43 ml fortbestand. Es gelang in der Studie aber nicht, eine Patientengruppe zu identifizieren, die besonders von dem ICS profitierte. Eventuell kann die reduzierte Cortisonwirkung aber mittels eines niedrig dosierten Theophyllins oder eines inhalierbaren Phosphoinositol-3-Kinaseδ-Inhibitors verbessert werden [35]. Eine andere Strategie ist die Selektion von Patienten mit einer Glukokortikoid-sensitiven COPD über Biomarker wie etwa einer Eosinophilie im Blut oder Sputum [36]. Ebenso wurden in einer Gruppe von COPD-Patienten epitheliale Genexpressionsmuster beschrieben, die der Th2-Antwort beim eosinophilen Asthma ähneln und mit der Bluteosinophilie und einer stärkeren Obstruktion bei gleichzeitiger größerer Reversibilität korrelierten [37]. Diese Patienten könnten auch auf neue Antikörpertherapien des eosinophilen Asthma bronchiale ansprechen, zum Beispiel auf anti-IL-5. Ebenso werden inhalierbare Steroide mit antiinflammatorischer Wirkung untersucht, die nicht die Glukokortikoid-typischen Nebenwirkungen aufweisen sollen [38].

Zahlreiche experimentelle und Beobachtungsstudien implizieren eine antiinflammatorische Aktivität der Statine in der COPD. In einer Interventionsstudie erhielten Patienten mit einer stabilen COPD jedoch ohne eine Standardindikation für eine Statin-Therapie eine Behandlung mit Rosuvastatin. Hier zeigte sich eine Attenuierung der systemischen Inflammation und eine Verbesserung der endothelabhängigen vaskulären Funktion [39]. Allerdings fand sich in einer großen randomisierten Interventionsstudie kein Effekt von Simvastatin auf die Anzahl von Exazerbationen bei Patienten mit einer schweren COPD, die jedoch keine kardiovaskuläre Komorbidität aufwiesen [40]. Entsprechend implizieren Beobachtungsstudien, dass Statine die Häufigkeit von Exazerbationen nur bei COPD-Patienten mit einer kardiovaskulären Komorbidität senken [41].

In einer aktuellen Studie mit COPD-Patienten, die bereits eine inhalative Tripeltherapie mit langwirksamen Beta2-Mimetika, inhalativen Steroiden und langwirksamen Anticholinergika erhielten, reduzierte die Hemmung der Phosphodiesterase 4 (PDE4), welche zyklisches AMP (cAMP) abbaut, die Anzahl schwerer, krankenhauspflichtiger Exazerbationen um knapp 24% [42]. Weiterhin zeigte sich ein Anstieg der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität um 59 ml und keine vermehrte Inzidenz der Pneumonie, jedoch auch keine messbare Verbesserung der respiratorischen Symptome oder der Gesundheits-assoziierten

Lebensqualität. Allerdings gibt es auch in anderen Zellen Phosphodiesterasen. Die PDE3 baut ebenfalls cAMP ab, kommt aber bevorzugt in der glatten Muskulatur von Gefäßen und Atemwegen vor [43]. Eine aktuelle Serie kleinerer Studien mit einem vernebelten dualen Inhibitor der PDE3 in der Atemmuskulatur und der PDE4 im Atemwegsepithel mit Asthma- und COPD-Patienten zeigte sowohl eine Verbesserung der FEV1 im Sinne einer Bronchodilatation als auch antiinflammatorische Effekte [44]. Diese interessante Beobachtung muss aber in größeren Studien und bei Patienten mit verschiedenen COPD-Schweregraden untersucht werden. Ebenso ist die Frage, ob im Bereich der Bronchodilatation eine Synergie mit langwirksamen Beta2-Mimetika oder Anticholinergika auftritt bzw. im Bereich der antiinflammatorischen Effekte eine Kombination mit inhalativen Steroiden sinnvoll ist.

Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK) sind wichtige Bestandteile von Signalkaskaden, die nach Zellstress oder Umweltveränderungen (Zigarettenrauch, Bakterienexposition) zu einer proinflammatorischen Genexpression führen. So wurde eine Aktivierung der p38 MAPK in Immun- und Epithelzellen von COPD-Patienten beobachtet [45]. Ihre Inhibition reduzierte die Freisetzung von entzündlichen Mediatoren aus entzündlich aktivierten Lungenzellen, u.a. auf Promotorebene [46]. Nachdem in einer kleineren Studie ein positiver Effekt eines oralen p38-Inhibitors auf die FEV1 beobachtet wurde [47], konnte in einer aktuellen Studie mit über 600 Patienten kein signifikanter Vorteil für die körperliche Belastbarkeit oder die Lungenfunktion und keine Reduktion von Entzündungsmarkern beobachtet werden [48]. Möglicherweise ist eine inhalative Applikation hier der systemischen Gabe überlegen. In einer kleinen Studie wurde von einer Verbesserung der FEV1 und einer Reduktion von Entzündungsmarkern durch einen inhalativen MAPK-Inhibitor berichtet [49]. Auch andere Kinasen könnten zukünftig in der COPD inhibiert werden. So ist die verstärkte Anfälligkeit von COPD-Patienten gegenüber Influenzaviren möglicherweise u.a. durch die Beeinträchtigung antiviraler Immunreaktionen infolge einer verstärkten Aktivität der PI3-Kinase p110 $\alpha$  verursacht. Die Unterbrechung des PI3K-Signalwegs durch spezifische Inhibition von p110 $\alpha$  supprimierte die virale Infektion in humanen Bronchialepithelzellen und Zigarettenrauch-exponierten Mäusen und mag damit eine neue Möglichkeit zur Prävention und Therapie von COPD-Exazerbationen darstellen [50].

Bei der COPD sind ein erhöhter endogener und exogener oxidativer Stress und erhöhte Acrolein-Konzentrationen beschrieben. Eine aktuelle Studie legt nahe, dass Acrolein aus Zigarettenrauch die extrazelluläre Leukotrien-A4-Hydrolase hemmt und sich deren Aktivität auch danach nicht wieder erholt [51]. Das ist bedeutsam, weil dieses Enzym beim Gesunden inflammatorische Kollagenabbauprodukte inaktiviert, die bei der neutrophilen Entzündung entstehen. Eine pharmakologische Reaktivierung des Enzyms konnte die Emphysem-Entstehung in einem Mausmodell der chronischen Zigarettenrauchexposition verhindern [52]. N-Acetylcystein besitzt ebenfalls eine bekannte Acrolein-antagonisierende und zudem antioxidative Wirkung. In einer aktuellen klinischen Studie wurde untersucht, ob eine einjährige N-Acetylcystein-Behandlung mit zweimal 600 mg am Tag die Exazerbations-Häufigkeit senken kann [53]. Besonders bei Patienten mit einer moderaten Erkrankungsschwere kam es zu einer Reduktion der berichteten Exazerbationen. Allerdings wurden in dieser Studie Exazerbationen gemäß den Anthonisen-Kriterien, basierend auf Patiententagebüchern, zugrunde gelegt. Ob sich dieser Effekt auch in anderen Studien, unter anderem bei Patienten mit einer

milden COPD bzw. in Bezug auf krankenhauspflichtige Exazerbationen bestätigt, bleibt abzuwarten.

Nachdem experimentelle Studien antiinflammatorische Effekte von Makroliden zeigen konnten, fand sich auch in klinischen Studien eine Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen durch eine Dauertherapie [54]. Allerdings ist noch nicht klar, ob der Effekt primär ein antibakterieller oder ein antiinflammatorischer ist. Zudem gibt es Hinweise auf vermehrte Antibiotikaresistenzen sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko unter dieser Therapieform [33]. Angesichts der geschätzten Zahl von 64 Mio. Menschen [55] mit COPD weltweit ist eine Übernahme von Antibiotika in die Dauertherapie der meisten Patienten sicher kritisch abzuwägen.

### Immunmodulatorische Therapien



Bei Subgruppen von Patienten mit eosinophilem Asthma bronchiale haben sich Anti-Zytokin-Therapien als erfolgreich erwiesen. Nach einigen Berichten weisen auch bis zu 30% der nicht-atopischen COPD-Patienten eine persistierende Atemwegs- und Blut-Eosinophilie auf, die mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko und einer höheren Steroid-Sensitivität assoziiert sein könnte [36]. Daher wurde nun in einer Phase-II-Studie ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-5 Rezeptor  $\alpha$  (Benralizumab) bei COPD-Patienten mit wenigstens einer Exazerbation pro Jahr und einer Sputum-Eosinophilie in der Anamnese eingesetzt [56], der bereits bei Asthma-Patienten erfolgreich getestet worden war [57]. Der Antikörper reduzierte die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut und Sputum, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Exazerbationen, die Asthmasymptome oder die Lebensqualität der Patienten. Subgruppenanalysen legen nahe, dass positive Effekte bei Patienten mit einer Blut-Eosinophilenzahl von 300/ $\mu$ l oder mehr zu erwarten sein könnten. Das zunächst negative Ergebnis mag durch einen unterschiedlichen pathophysiologischen Einfluss der Eosinophilen auf die Exazerbationsgenese bei COPD und Asthma bronchiale bedingt sein oder durch eine nicht hinreichend stringente Definition der Patienten-Subgruppe. Bereits laufende Phase-III-Studien mit Benralizumab oder einem Antikörper gegen IL-5 (Mepolizumab) mögen diese Fragen klären. In einer anderen aktuellen Studie wurde ein wichtiges Zytokinsystem der angeborenen Immunität inhibiert: Ein Antagonist des CXCR2-Rezeptors, der u.a. für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in die Lunge verantwortlich ist, wurde bei COPD-Patienten eingesetzt [58]. Er verringert in Abhängigkeit der Dosis die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten. Klinisch führte er bei noch rauchenden COPD-Patienten zur signifikanten Verbesserung des FEV1, einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation und einer Verringerung der Symptome. Bei einigen Patienten kam es zu einem starken Abfall der neutrophilen Granulozyten im Blut. Doch auch weitere Zytokine könnten zukünftig adressiert werden: Kürzlich wurde beobachtet, dass es bei COPD-Patienten auch zu einer verstärkten Expression von IL-33, v.a. in den Atemwegsepithelzellen, kommt, die invers mit der FEV1 korreliert. Virusinfektionen menschlicher Atemwegsepithelzellen bewirkten eine Freisetzung von IL-33 [59]. Auch humane Bronchialepithelzellen sezernieren nach Infektion mit Rhinoviren vermehrt IL-33, das wiederum T-Lymphozyten und sogenannte „Innate-Lymphoid-Cells“ (ILCs) zur Sekretion von Typ-2-Zytokinen anregt [60]. Entsprechend führt eine Virusinfektion in Zigarettenrauch-exponierten Mäusen zu einer IL-33-vermittelten verstärkten Typ-I-Immun-

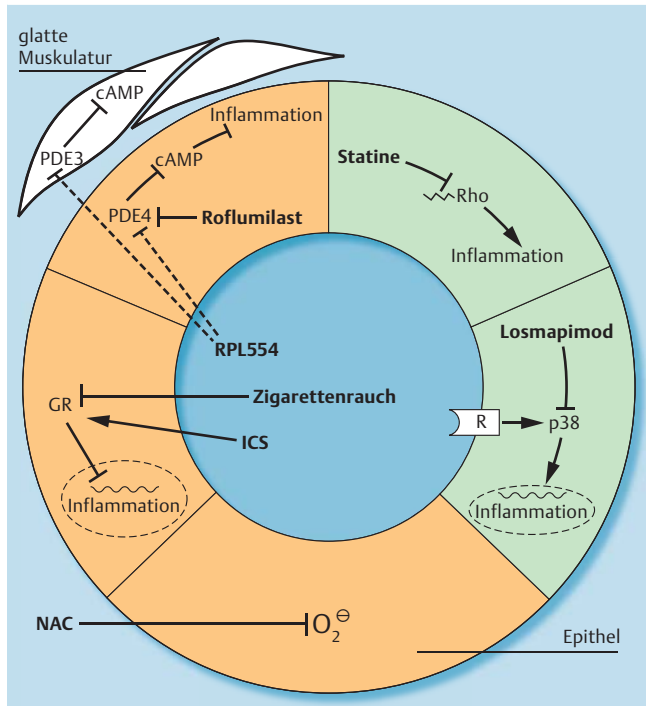
reaktion mit Makrophagen und natürlichen Killerzellen. In einer weiteren Studie zeigte sich die IL-33-Expression bei COPD-Patienten besonders in einer Population von Basalzellen mit einem starken regenerativen Potenzial [61].

### Vaskuläre Therapien

Eine weitere pathophysiologische Beobachtung bei Patienten mit schwerer COPD ist eine milde pulmonale Hypertonie (Gruppe 3 der WHO-Klassifikation) [62]. Diese ist mit einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und erhöhten Mortalität assoziiert. In einer aktuellen Arbeit wurde beschrieben, dass bei COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie der Atemwegumbau, gemessen als Wanddicke im CT, mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck korrelierte [63]. Sowohl in experimentellen Arbeiten als auch in klinischen Studien der pulmonalarteriellen Hypertonie konnten Inhibitoren der PDE5 die Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) in der glatten Gefäßmuskulatur erhöhen, die Gefäße dilatieren und den Lungenhochdruck senken. Klinische Studien haben aber bei COPD-Patienten keinen positiven Effekt von kurz- oder langwirksamen PDE5-Hemmern gefunden [64,65]. In letzterer Studie zeigte sich bei Patienten mit schwerer COPD, Emphysem und einer milden pulmonalen Hypertonie nach zwölf Wochen eine Senkung des rechtsventrikulären systolischen Drucks, jedoch keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität oder der Lungenfunktion. Möglicherweise wäre ein positiver Effekt eher in einer Gruppe mit milderer COPD, ohne Emphysem, aber diskordant stärkerem Lungenhochdruck zu erwarten gewesen. Andererseits wurde das Therapiekonzept auch aus pathophysiologischer Sicht infrage gestellt, da die erzielte Vasodilatation das ohnehin bestehende Ventilations-Perfusions-Missverhältnis noch verstärken und die Sauerstoffversorgung verschlechtern könnte [66]. Tierexperimentelle Studien adressieren derweil auch die vaskuläre Hypothese der Emphysementstehung. In einer aktuellen Untersuchung zeigte sich, dass bei COPD-Patienten die pulmonale lösliche Guanylzyklase vermindert exprimiert ist und dass bei einer chronischen Zigarettenrauchexposition der Maus der vaskuläre Umbau, die pulmonale Hypertonie und das Emphysem durch einen Aktivator der löslichen Guanylzyklase und damit eine cGMP-Erhöhung verhindert werden konnte [67]. Offenbar wurde durch die cGMP-Erhöhung die Zigarettenrauch- und Peroxynitrit-induzierte Apoptose des Alveolarepithels und Rekrutierung von Entzündungszellen vermindert. Frühere Studien zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch cGMP-Erhöhung mittels eines PDE5-Inhibitors waren allerdings negativ ausgefallen [68]. Zuvor hatte die gleiche Arbeitsgruppe in einem ähnlichen Mausmodell beobachtet, dass eine Inhibition der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase in Nicht-Knochenmarkszellen ebenfalls die pulmonale Hypertonie – abhängig von Knochenmarkszellen – und das Emphysem – abhängig von nicht aus dem Knochenmark stammenden Zellen – verhinderte und diese Prozesse sogar rückgängig machen konnte [69].

### Zusammenfassung

In der Zusammenschau konnten durch eine beeindruckende Vielzahl klinischer und experimenteller Studien wichtige neue Erkenntnisse über die Prädisposition, Diversität, Pathophysiologie und Entwicklung der COPD gewonnen werden. Einige davon wurden bereits am Patienten mit zum Teil vielversprechenden Ergebnissen erprobt (Abb. 1). Neue Untergruppen oder Phäno-/Endotypen der COPD zeichnen sich ab, altbekannte werden präziser definiert. Allerdings werden sich nur jene Klassifizierungen und Biomarker auf Dauer durchsetzen, die einen bedeutsamen Einfluss auf die Behandlung des Patienten haben. Dafür benötigen wir nach den wichtigen Erfolgen im Bereich der symptomatischen bronchodilatatorischen Therapie dringend neue Ansätze, um den Krankheitsverlauf unserer Patienten zumindest zu verlangsamen. Beide Herausforderungen, die sinnvolle Subtypisierung sowie die Entwicklung und Implementierung neuer Therapien, werden wir nur meistern, wenn wir einerseits das Potenzial großer klinischer Kohorten wie COSYCONET, MESA, COPDGen, SPIROMICS, ECLIPSE usw. bündeln und andererseits experimentelle Studien auf relevante Modellsysteme aufbauen, die eine reale Translationsperspektive in die klinische Anwendung haben. Die Kultur originären Lungengewebes von Patienten, die Züchtung künstlichen humanen Lungengewebes und klinisch-experimentelle Studien werden daher noch weiter an Bedeutung gewinnen.



**Abb. 1** Darstellung neuer therapeutischer Angriffspunkte zur Modifikation des Krankheitsverlaufs der COPD. Strategien mit bisher positiven klinischen Studienergebnissen sind orange dargestellt, solche mit bisher eher negativen klinischen Studienergebnissen grün. Erläuterung der in der Abbildung verwendeten Abkürzungen: cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat; PDE – Phosphodiesterase; RPL554 – Phosphodiesterase-Inhibitor; Rho – RhoA-Familie kleiner GTPase; R – Rezeptor; p38 – p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase; NAC – N-Acetylcystein; GR – Glukokortikoidrezeptor; ICS – inhalatives Glukokortikoid.

## Danksagung



Wir danken unseren Kooperationspartnern und Kollegen für die anregenden Diskussionen und hilfreiche Unterstützung. Alle diejenigen Kollegen, deren exzellenter Beitrag zu diesem Forschungsfeld aus Platzgründen keine Erwähnung finden konnte, bitten wir um Nachsicht.

## Interessenkonflikt



B. Schmeck hat Vortragshonorare der Firma Novartis und eine Forschungsförderung der Firma GlaxoSmithKline erhalten.

L. Jerrentrup hat Reisekostenerstattungen von Boehringer Ingelheim erhalten.

R. Bals hat Reisekostenerstattungen und Vortragshonorare durch Novartis und Boehringer Ingelheim sowie eine Forschungsförderung der Firma Grifols erhalten.

## Institute

- <sup>1</sup> Institut für Lungenforschung, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Philipps-Universität Marburg, Marburg
- <sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin m. S. Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg
- <sup>3</sup> Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Homburg/Saar

## Literatur

- <sup>1</sup> Gibson J, Lodenkemper R, Sibille Y et al, Hrsg. The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe. 2nd revised edition. European Respiratory Society; 2013
- <sup>2</sup> Vestbo J, Agusti A, Wouters EF et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1022–1030
- <sup>3</sup> Gillissen A. [Novel drugs for COPD treatment]. *Pneumologie* 2014; 68: 594–598
- <sup>4</sup> Mushtaq Y. The COPD pipeline. *Nature reviews Drug discovery* 2014; 13: 253
- <sup>5</sup> Dijkstra AE, Postma DS, van Ginneken B et al. Novel genes for airway wall thickness identified with combined genome-wide association and expression analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 547–556
- <sup>6</sup> Castaldi PJ, Cho MH, San Jose Estepar R et al. Genome-wide association identifies regulatory Loci associated with distinct local histogram emphysema patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 399–409
- <sup>7</sup> Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest* 2015; 125: 563–570
- <sup>8</sup> Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 275–284
- <sup>9</sup> Ahmed FS, Jiang XC, Schwartz JE et al. Plasma sphingomyelin and longitudinal change in percent emphysema on CT. *The MESA lung study. Biomarkers* 2014; 19: 207–213
- <sup>10</sup> Telenga ED, Hoffmann RF, t'Kindt R et al. Untargeted lipidomic analysis in chronic obstructive pulmonary disease. Uncovering sphingolipids. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 155–164
- <sup>11</sup> Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE et al. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest* 2006; 130: 1102–1108
- <sup>12</sup> Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2014; 505: 412–416
- <sup>13</sup> Xue J, Schmidt SV, Sander J et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity* 2014; 40: 274–288
- <sup>14</sup> Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest* 2014; 124: 3987–4003
- <sup>15</sup> Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W et al. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1439–1442
- <sup>16</sup> Staudt MR, Burro-Auriemma LJ, Walters MS et al. Airway Basal stem/progenitor cells have diminished capacity to regenerate airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 955–958
- <sup>17</sup> Inoue H, Nagata N, Kurokawa H et al. iPSC cells: a game changer for future medicine. *The EMBO journal* 2014; 33: 409–417
- <sup>18</sup> Zuo W, Zhang T, Wu DZ et al. p63(+)/Krt5(+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration. *Nature* 2015; 517: 616–620
- <sup>19</sup> Ott HC, Clippinger B, Conrad C et al. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nature Med* 2010; 16: 927–933
- <sup>20</sup> Petersen TH, Calle EA, Zhao L et al. Tissue-engineered lungs for in vivo implantation. *Science* 2010; 329: 538–541
- <sup>21</sup> Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 583–592
- <sup>22</sup> Popescu I, Drummond MB, Gama L et al. Activation-induced cell death drives profound lung CD4(+) T-cell depletion in HIV-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 744–755
- <sup>23</sup> Celli BR, Locantore N, Yates J et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1065–1072
- <sup>24</sup> Stolz D, Meyer A, Rakic J et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur Respir J* 2014; 44: 1557–1570
- <sup>25</sup> Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 129–136
- <sup>26</sup> Galban CJ, Han MK, Boes JL et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nature Med* 2012; 18: 1711–1715
- <sup>27</sup> Mallia P, Message SD, Contoli M et al. Neutrophil adhesion molecules in experimental rhinovirus infection in COPD. *Resp Res* 2013; 14: 72
- <sup>28</sup> Mallia P, Message SD, Contoli M et al. Lymphocyte subsets in experimental rhinovirus infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med* 2014; 108: 78–85
- <sup>29</sup> Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1224–1231
- <sup>30</sup> Gohy ST, Detry BR, Lecocq M et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the cultured epithelium and role of transforming growth factor-beta. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 509–521
- <sup>31</sup> Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V et al. T-regulatory cells and programmed death 1+ T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 40–50
- <sup>32</sup> Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1052–1064
- <sup>33</sup> Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–905
- <sup>34</sup> Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294
- <sup>35</sup> Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905–1917
- <sup>36</sup> Bafadhel M, Davies L, Calverley PM et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 789–791
- <sup>37</sup> Christenson SA, Steiling K, van den Berge M et al. Asthma-COPD Overlap. Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758–766
- <sup>38</sup> Babu KS, Morjaria JB. Emerging therapeutic strategies in COPD. *Drug Discov Today* 2015; 20: 371–379
- <sup>39</sup> Neukamm A, Hoiseth AD, Einvik G et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2015; 278: 59–67

- 40 Criner GJ, Connett JE, Aaron SD et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370: 2201–2210
- 41 Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70: 33–40
- 42 Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866
- 43 Bardin PG, Dorward MA, Lampe FC et al. Effect of selective phosphodiesterase 3 inhibition on the early and late asthmatic responses to inhaled allergen. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 387–391
- 44 Franciosi LG, Diamant Z, Banner KH et al. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 714–727
- 45 Gaffey K, Reynolds S, Plumb J et al. Increased phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase in COPD lungs. *Eur Respir J* 2013; 42: 28–41
- 46 Schmeck B, Zahlten J, Moog K et al. Streptococcus pneumoniae-induced p38 MAPK-dependent phosphorylation of RelA at the interleukin-8 promoter. *J Biol Chem* 2004; 279: 53241–53247
- 47 MacNee W, Allan RJ, Jones I et al. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Thorax* 2013; 68: 738–745
- 48 Calverley PM. New treatments for COPD: many miles still to go. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 6–7
- 49 Russell P, Cass L, Ito K et al. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of RV568, a narrow spectrum kinase inhibitor, following repeat inhaled dosing in COPD patients European Respiratory Society. Annual Congress; 2013
- 50 Hsu AC, Starkey MR, Hanish I et al. Targeting PI3K-p110alpha Suppresses Influenza Viral Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1012–1023
- 51 Wells JM, O'Reilly PJ, Szul T et al. An aberrant leukotriene A4 hydrolase-proline-glycine-proline pathway in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 51–61
- 52 Paige M, Wang K, Burdick M et al. Role of leukotriene A4 hydrolase aminopeptidase in the pathogenesis of emphysema. *J Immunol* 2014; 192: 5059–5068
- 53 Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 187–194
- 54 Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698
- 55 WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization fact sheet 315. Im Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en> [Stand: 30.10.2014]
- 56 Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891–901
- 57 Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–890
- 58 Rennard SI, Dale DC, Donohue JF et al. CXCR2 Antagonist MK-7123-A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1001–1011
- 59 Kearley J, Silver JS, Sanden C et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity* 2015; 42: 566–579
- 60 Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1373–1382
- 61 Byers DE, Alexander-Brett J, Patel AC et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 2013; 123: 3967–3982
- 62 Sims MW, Margolis DJ, Localio AR et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136: 412–419
- 63 Dournes G, Laurent F, Coste F et al. Computed tomographic measurement of airway remodeling and emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 63–70
- 64 Blanco I, Gimeno E, Munoz PA et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270–278
- 65 Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 293–300
- 66 Brusselle G. Should we pursue pulmonary vasodilation in patients with COPD? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 252–254
- 67 Bond RA. The intrinsic bias of generalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 359
- 68 Vonk-Noordegraaf A, Boerrigter BG. Sildenafil: a definitive NO in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 893–894
- 69 Seimetz M, Parajuli N, Pichl A et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011; 147: 293–305