

S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.

Unter Mitwirkung der folgenden Wissenschaftlichen Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. und Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

C. Vogelmeier^{1,17}, R. Buhl², O. Burghuber³, C.-P. Criée⁴, S. Ewig⁵, J. Godnic-Cvar⁶, S. Hartl³, F. Herth^{7,17}, P. Kardos⁸, K. Kenn^{9,17}, D. Nowak^{10,17}, K. F. Rabe^{11,17}, M. Studnicka¹², H. Watz^{13,17}, T. Welte^{14,17}, W. Windisch¹⁵, H. Worth¹⁶

- ¹ Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Marburg
- ² Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik, Mainz
- ³ Wiener Krankenanstaltenverbund, Otto-Wagner-Spital, Lungenabteilung, Wien
- ⁴ Evangelisches Krankenhaus Göttingen Weende, Abteilung für Pneumologie, Bovenden-Lenglern
- ⁵ Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Herne und Bochum
- ⁶ Medizinische Universität Wien, Klinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin, Wien
- ⁷ Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universität Heidelberg, Heidelberg
- ⁸ Lungenpraxis an der Klinik Maingau vom Roten Kreuz, Frankfurt am Main
- ⁹ Schön Klinik Berchtesgadener Land, Fachzentrum für Pneumologie, Schönau am Königssee, Philipps Universität Marburg, Standort Schönau
- ¹⁰ Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU München
- ¹¹ LungenClinic Grosshansdorf, Großhansdorf
- ¹² Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinikum der PMU, Universitätsklinik für Pneumologie, Salzburg
- ¹³ Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Großhansdorf
- ¹⁴ Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- ¹⁵ Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Universität Witten/Herdecke, Köln
- ¹⁶ Facharztzentrum Fürth, Fürth
- ¹⁷ Mitglied im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 24.01.2018.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie,

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Baldingerstraße

35043 Marburg

Email: Claus.Vogelmeier@med.uni-marburg.de

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einführung und Hintergrund
1.1	Präambel
1.2	Ziele der Leitlinie
2.0	Struktur des Leitlinienprozesses
3.0	Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie
3.1	Definition und Pathophysiologie
3.2	Epidemiologie
4.0	Diagnostik und Klassifizierung
4.1	Untersuchungsmethoden
4.1.1	Anamnese und körperliche Untersuchung
4.1.2	Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane
4.1.3	Lungenfunktionsdiagnostik
4.1.3.1	Spirometrie
4.1.3.2	Reversibilitätstestung
4.1.3.3	Bodyplethysmographie
4.1.3.4	CO-Diffusionskapazität (DLCO single breath)
4.1.3.5	Blutgasanalyse
4.1.3.6	Belastungstests
4.1.4	Computertomographie des Thorax
4.1.5	Laboruntersuchungen
4.1.6	Sputumdiagnostik
4.1.7	Elektrokardiogramm und Echokardiographie
4.2	Bewertung der COPD
4.2.1	Schweregrade der Obstruktion
4.2.2	Kombinierte Einschätzung der COPD nach Symptomatik und Exazerbationsrisiko
4.2.3	Multidimensionale Schweregradeinteilung
4.3	Phänotypen bei COPD
4.4	Diagnostischer Algorithmus
4.5	Differentialdiagnosen
4.6	Spirometrisches Screening auf COPD
5.0	Medikamentöse Therapie
5.1	Bronchodilatoren
5.1.1	Anticholinergika
5.1.2	Beta-2-Sympathomimetika
5.1.3	Methylxanthine
5.1.4	Kombination von Bronchodilatoren
5.2	Antiinflammatorisch wirksame Substanzen
5.2.1	Inhalative Kortikosteroide (ICS)
5.2.1.1	Effekte der alleinigen Therapie mit ICS
5.2.1.2	Effekte der Therapie mit einer Kombination aus ICS und LABA

- 5.2.1.3 Absetzen von ICS
- 5.2.1.4 Triple Therapie mit LABA/LAMA/ICS
- 5.2.2 Systemische Kortikosteroide
- 5.2.3 Phosphodiesterase-4-Inhibitoren
- 5.3 Dauertherapie mit Antibiotika
- 5.4 Substitutionstherapie bei Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel
- 5.5 Mukopharmaka
- 5.6 Antitussiva
- 5.7 Vasodilatoren
- 5.8 Stufentherapie
- 6.0 Nichtmedikamentöse Therapie**
- 6.1 Prävention
 - 6.1.1 Raucherentwöhnung
 - 6.1.1.1 Medikamentöse Unterstützung der Tabakentwöhnung
 - 6.1.1.2 Notwendige Strukturen für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung
 - 6.1.2 Prophylaxe von arbeitsplatzbezogenen Schadstoffexpositionen
 - 6.1.3 Schutzimpfungen
 - 6.1.3.1 Influenza-Schutzimpfung
 - 6.1.3.2 Pneumokokken-Schutzimpfung
- 6.2 Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen
 - 6.2.1 Pneumologische Rehabilitation
 - 6.2.2 Körperliches Training
 - 6.2.3 Vibrationstraining
 - 6.2.4 Patientenschulung
 - 6.2.5 Physiotherapeutische Atemtherapie
 - 6.2.6 Hilfsmittel zur Sekretelimination
 - 6.2.7 Ernährung
 - 6.2.8 Maßnahmen zur Behandlung der schweren Dyspnoe bei fortgeschrittener Erkrankung
 - 6.2.9 Behandlung von Angst und Depression
 - 6.2.10 Palliative Therapie
- 6.3 Apparative/Operative Behandlungen
 - 6.3.1 Bullektomie
 - 6.3.2 Lungenvolumenreduktion
 - 6.3.2.1 Operative Lungenvolumenreduktion (LVRS)
 - 6.3.2.2 Endoskopische Lungenvolumenreduktion
 - 6.3.2.2.1 Endobronchiale Ventilapplikation
 - 6.3.2.2.2 Coils
 - 6.3.3 Lungentransplantation (LTx)
 - 6.3.4 Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz
 - 6.3.4.1 Chronische pulmonale Insuffizienz
 - 6.3.4.2 Chronische hyperkapnische respiratorische Insuffizienz
- 6.4 Monitoring des Verlaufs

7.0	Management der Exazerbationen
7.1	Definition
7.2	Medikamentöse Therapie
7.2.1	Bronchodilatoren
7.2.2	Kortikosteroide
7.2.3	Theophyllin
7.2.4	Antibiotika
7.3	Nichtmedikamentöse Therapie der akuten pulmonalen Insuffizienz
7.3.1	Sauerstoff
7.3.2	High-Flow-Sauerstoff
7.3.3	Nichtinvasive Beatmung (NIV)
7.4	Nichtmedikamentöse Therapie der akuten ventilatorischen Insuffizienz
7.4.1	Nichtinvasive Beatmung (NIV) und invasive Beatmung
7.4.2	Extrakorporale CO ₂ -Elimination
7.5	Prävention von weiteren Exazerbationen
7.6	Follow-Up Untersuchungen nach Exazerbationen
8.0	Komorbiditäten bei COPD
8.1	Häufigkeit und klinische Relevanz von Komorbiditäten
8.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen
8.3	Lungenkarzinom
8.4	Osteoporose
8.5	Muskeldysfunktion
8.6	Metabolisches Syndrom / Diabetes
8.7	Mentale Erkrankungen
9.0	Arbeitsmedizinische Aspekte
9.1	Bronchitis und COPD durch arbeitsbedingte Einwirkungen
9.2	Bronchitis und COPD im Unfall- und Berufskrankheitenrecht
9.3	Diagnosestellung und Beurteilung des Kausalzusammenhangs im Einzelfall
9.4	COPD im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehindertenrecht
9.5	Prävention am Arbeitsplatz
10.0	Literaturverzeichnis

1.0 Einführung und Hintergrund

1.1 Präambel

Diese von Experten aus Deutschland und Österreich erarbeitete deutschsprachige Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) ersetzt die frühere Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. von 2007 [1] und den Konsensusbericht zum Management der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) von 2004 [2].

Berücksichtigt wurde bei der umfangreichen Überarbeitung eine Vielzahl von publizierten Studien und Metaanalysen und eine Reihe von Leitlinien sowie Positionspapieren, die in den letzten Jahren erschienen sind, insbesondere die 2017 Version des Dokuments der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [3]. Die wichtigsten Änderungen haben sich in der Einschätzung des Schweregrades und in den Therapieempfehlungen ergeben.

Wie die früheren Versionen der beiden oben genannten Leitlinien soll die vorliegende Leitlinie dazu beitragen, dass COPD-Patienten wissenschaftlich begründete, angemessene, wirtschaftliche und qualitätsgesicherte Verfahren der Diagnostik, Prävention und Behandlung zugute kommen. Die Leitlinie wendet sich an die pneumologisch ausgerichteten Fachärzte, die Patienten mit COPD im niedergelassenen Bereich und im Krankenhaus betreuen. Sie soll den Ärzten eine Hilfe für Diagnostik, Verlaufskontrolle und adäquate Therapie ihrer Patienten sein. Dieser Leitlinie der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und die sich in Bearbeitung befindende Nationale Versorgungsleitlinie COPD ergänzen sich und stehen inhaltlich nicht in Widerspruch.

2.0 Struktur des Leitlinienprozesses

Die Leitlinie zur COPD wurde nach dem System der AWMF entwickelt, um dem Nutzer Kriterien für eine rationale Diagnostik und Therapie an die Hand zu geben [4]. Für die Leitlinie wurde die Entwicklungsstufe S2k angestrebt. Bei der Erstellung der Leitlinie handelt es sich um einen zweistufigen Prozess. Auf der Basis der Fachexpertise der ausgewählten Autoren und der vorhandenen Evidenz wurden innerhalb der jeweiligen Arbeitsgruppen die für das COPD-Management wichtigen Inhalte für die Empfehlungen und Statements identifiziert, intensiv diskutiert und formuliert bzw. die Leitsätze aus der alten Leitlinie bearbeitet. Parallel wurden von den Arbeitsgruppen die Hintergrundtexte einschliesslich der Literaturstellen, die die Empfehlungen und Statements unterstützen, verfasst bzw. aktualisiert. Die Leitlinie stützt sich im Wesentlichen auf die aktuelle systematische Literaturrecherche des Dokumentes GOLD 2017 [3].

Der aus diesem Prozess hervorgegangene Entwurf des Gesamtmanuskriptes wurde auf einer Konsensuskonferenz unter Leitung eines unabhängigen Moderators ausführlich diskutiert und überarbeitet. Als Ergebnis des Konsensus Prozesses wurden starke und schwache Empfehlungen mit „soll“ und „sollte“ formuliert und ausgesprochen. Wenn keine eindeutige Empfehlung anhand der konsentierten Meinung der Autoren abgegeben werden konnte, wurden Empfehlungen mit „kann“ formuliert.

Nach den Ergänzungen und Überarbeitungen der einzelnen Arbeitsgruppen nach der Konsensuskonferenz wurde das Manuskript durch die Redaktionsgruppe bearbeitet und anschließend das Gesamtliteraturverzeichnis eingefügt. Das Manuskript mit allen Empfehlungen und Statements

wurde nach dieser Bearbeitung an die Leitliniengruppe übersandt. Daraus entstandene Änderungsvorschläge wurden sortiert und eingearbeitet. Im Anschluss wurde das Manuskript erneut der Leitliniengruppe im Delphi-Verfahren vorgelegt und schließlich im Konsens verabschiedet. Weitere Informationen sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

3.0 Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie

- S1 Die COPD ist bezüglich Morbidität und Mortalität weltweit eine der führenden Erkrankungen.
- S2 Die COPD zeichnet sich durch eine nicht voll reversible obstruktive Ventilationsstörung aus.
- S3 In Deutschland und Österreich ist aktives Tabakrauchen der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD.

3.1 Definition und Pathophysiologie

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Die COPD ist assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen.

Die Atemwegsobstruktion hat zwei wesentliche Ursachen: eine Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis) und eine Destruktion von Lungengewebe (Emphysem). Der relative Beitrag beider pathophysiologischer Prozesse zum Krankheitsbild ist sehr variabel. Obstruktive Bronchiolitis und Emphysem können einen Kollaps der Atemwege während der Ausatmung bedingen, was wiederum zum Phänomen der Überblähung unter Belastung führen kann [GOLD 2015, 3].

Viele (aber bei weitem nicht alle) Patienten mit COPD haben auch Symptome einer chronischen Bronchitis. Die chronische Bronchitis ist nach World Health Organization (WHO) definiert als das Vorhandensein von Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in jedem von 2 aufeinanderfolgenden Jahren. Die chronische Bronchitis kann der Atemwegsobstruktion zeitlich vorangehen oder ihr nachfolgen. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Genuine Faktoren	Genetische Prädisposition (z .B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel) Bronchiale Hyperreaktivität (Asthma) Störungen des Lungenwachstums
Exogene Faktoren	Inhalativer Tabakkonsum (auch passiv) Berufsbedingte inhalative Noxen (Abschnitt 9) Umweltnoxen (Biomassenexposition, Luftverunreinigung) Intrauterine und frühkindliche Einwirkungen Atemwegsinfektionen (in der Kindheit) Tuberkulose Sozioökonomischer Status

Tab 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD.

3.2 Epidemiologie

Die COPD ist bezüglich Morbidität und Mortalität eine der führenden Erkrankungen. Auch bezüglich Kosten und sozialen Folgen nimmt sie eine dominierende Stellung ein. Informationen hierzu finden sich auf verschiedenen Websites [5,6].

Eine Meta-Analyse von Studien, die in 28 Ländern in den Jahren 1990 bis 2004 durchgeführt worden sind, zeigt auf, dass die Prävalenz bei Rauchern und Ex-Rauchern wesentlich höher ist als bei Nichtrauchern, bei über 40-Jährigen höher als bei unter 40-Jährigen und bei Männern höher als bei Frauen [7]. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Prävalenz bei Frauen in entwickelten Ländern inzwischen ebenso hoch ist wie bei Männern [7].

Es existieren bislang nur wenige Daten zur Epidemiologie der COPD in Deutschland und Österreich. Auf der Basis der BOLD-Studie waren die Prävalenzen der erwachsenen Bevölkerung von 5% bis über 10% geschätzt worden [9]. Eine Literaturrecherche aus dem Jahr 2012, die unter Berücksichtigung einer Reihe von entwickelten Ländern inklusive Deutschland durchgeführt wurde, beschreibt Prävalenzen von 0,2% (in Japan) bis 37% (in den USA). Diese Prävalenzen variieren je nach Land, untersuchter Population, Altersgruppen und Definition der COPD. Die Prävalenzen waren höher, wenn die COPD spirometrisch definiert wurde (nach den GOLD Kriterien 2001) gegenüber einer Definition der nur Symptome zugrunde gelegt wurden. Für die COPD Mortalität der letzten 30-40 Jahre wurde insgesamt ein Anstieg festgestellt, allerdings mit einer relativen Tendenz zum Abfall bei Männern und zum Anstieg bei Frauen [10].

Daten zu Krankenhauseinweisungen wegen COPD liegen für 31 europäische Länder vor. Die durchschnittliche altersadjustierte Einweisungsrate beträgt 200 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Deutschland und Österreich zu den Ländern mit den höchsten Raten gehören. Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigt für COPD-Exazerbationen eine Krankenhausmortalität von 7% und eine 90-Tagesmortalität von 15%. Mehr als 50% der Patienten, die mit einer COPD-Exazerbation aus dem Krankenhaus entlassen werden, werden innerhalb eines Jahres wiederaufgenommen [6].

COPD ist zurzeit die vierthäufigste Todesursache weltweit, und die Vorhersagen der Global Burden of Disease Study gehen davon aus, dass die COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache sein wird [11].

Im Rahmen der Global Burden of Disease Study wurde ein zusammengesetzter Score, die Disability-adjusted life years (DALYs), entwickelt, um den spezifischen Anteil einer chronischen Erkrankung, wie z.B. der COPD, an der Gesamtkrankheitsbelastung einer Bevölkerung abschätzen zu können. Die DALYs sind die Summe der Jahre, die entweder durch frühzeitiges Versterben an der Erkrankung verloren gehen, und die Jahre, die mit einer krankheitsbedingten Behinderung gelebt werden müssen [GOLD 2017, 3]. Dabei nimmt die COPD in den USA – nach der ischämischen Herzerkrankung - die 2. Position bzgl. der Zahl von DALYs ein [12].

Unter den respiratorischen Erkrankungen ist die COPD mit dem größten Verlust an Arbeitstagen assoziiert. Der Verlust an Produktivität summiert sich in der EU auf jährlich 28,5 Milliarden €. Die Gesamtkosten für die ambulante Behandlung der COPD betragen 4,7 Milliarden €, für die stationäre Versorgung 2,9 Milliarden € und für Medikamente 2,7 Milliarden € [6].

4.0 Diagnostik und Klassifizierung

- E1 Die Diagnose COPD soll anhand der Anamnese (einschließlich Expositionsanamnese), charakteristischer Symptome (Belastungsdyspnoe, Husten, Auswurf) und der Lungenfunktionsprüfung vor und nach Bronchodilatation gestellt werden.
- E2 Differentialdiagnostisch sollen sowohl weitere obstruktive Atemwegserkrankungen abgegrenzt als auch die diagnostische Unschärfe der fixierten Ratio $FEV_1/FVC < 70\%$ zur Charakterisierung der Obstruktion berücksichtigt werden (die eine Bronchialobstruktion bei > 50 -Jährigen über- und bei < 45 -Jährigen unterschätzt).
- E3 Die COPD soll durch Ganzkörperplethysmographie (GKP), Blutgasanalyse (BGA), Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), Bildgebung und standardisierte Belastungstests weiter charakterisiert werden.

Die Diagnose COPD ist bei allen Patienten mit Husten, Auswurf, Atemnot und/oder Vorhandensein genuiner Risikofaktoren und/oder einer Expositionsanamnese in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert.

Die gezielte Untersuchung von symptomatischen Probanden (Husten, Auswurf und Atemnot unter Belastung) mit und ohne Schadstoffexposition wird empfohlen. Drei einfache Fragen nach Raucherstatus, Husten und Atemnot konnten die Prätestwahrscheinlichkeit vor Durchführung einer Spirometrie erheblich steigern [13].

4.1 Untersuchungsmethoden

4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Chronischer Husten (mit Auswurf) kann ein Frühsymptom sein (Übersicht bei Burgel [14]). Patienten mit Emphysem entwickeln häufig eine Belastungsdyspnoe ohne Husten und Auswurf, die sich bei Progression der Krankheit bei allen COPD Patienten bemerkbar macht. Thorakales Engegefühl und pfeifende Atemgeräusche können auch vorhanden sein.

Die Anamnese soll bei Verdacht auf COPD folgende Angaben enthalten:

- Exposition gegenüber Tabakrauch (aktiv: In Packungsjahren (pack-years) sowie passiv) und anderen Risikofaktoren
- Arbeitsanamnese, einschließlich Schadstoffexpositionen (siehe Kapitel 9)
- Frühgeburt
- Infekte in der Kindheit
- Angaben über Asthma, Allergien, und andere Lungen- sowie HNO-Erkrankungen
- Exazerbationen mit und ohne Krankenhausaufenthalt
- Komorbiditäten (Herzkrankungen u.a.)
- gegenwärtige Medikation
- Körperliche Aktivität

Bei mittelschwerer und schwerer Erkrankung können folgende körperlichen Untersuchungsbefunde vorliegen:

- Verlängerte Expiration, Giemen, Pfeifen und Brummen,
- Lungenüberblähung mit tief stehenden Zwerchfellen, ggf. Fassthorax, und Einziehungen im Bereich der Flanken,

- zentrale Zyanose,
- periphere Ödeme.

4.1.2 Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane

Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist bei der Erstdiagnostik sinnvoll und sollte in 2 Ebenen durchgeführt werden, damit differentialdiagnostisch relevante Erkrankungen oder bedeutsame Komorbiditäten, wie z.B. ein Lungenkarzinom, eine Tuberkulose, Lungenparenchymerkrankungen oder eine Lungenstauung, erkannt werden können. Große Emphyseblasen sowie ausgeprägte pleurale Veränderungen können ebenfalls identifiziert werden. Für die Erfassung und Quantifizierung der Lungenüberblähung ist die konventionelle Röntgenaufnahme nicht mit hinreichender Validität geeignet [15].

4.1.3 Lungenfunktionsdiagnostik

Um die Diagnose COPD zu stellen, soll neben der Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in jedem Fall eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden, um die Obstruktion zu dokumentieren. Die globale Initiative GOLD definiert die Obstruktion anhand einfach zu messender spirometrischer Kriterien: der postbronchodilatatorisch gemessene Tiffeneau Index (FEV_1/FVC) $< 70\%$ oder alternativ $FEV_1/FVC <$ als die untere Normgrenze (lower limit of normal, LLN). Letztere wurde in einer großen gesunden Referenzpopulation für vier verschiedene Ethnien (Kaukasier = Weiße, Schwarze, Süd- und Nordasiaten) in der GLI (Global Lung Initiative) als die 5er Perzentile des Tiffeneau Index FEV_1/FVC bestimmt. Daraus ergeben sich (kleine) Unterschiede, da bei über 50-jährigen Gesunden die LLN unter 70% liegt. Je älter der gesunde Proband umso niedriger ist die LLN. Sie ist auch geschlechtsabhängig. So liegt die LLN des Tiffeneau Index bei 80-jährigen Männern knapp über 60%, bei Frauen geringfügig höher [16]. Allerdings handelt es sich bei GLI um Referenzwerte ohne Gabe eines Bronchodilatators. Die COPD Diagnose basiert hingegen auf postbronchodilatatorisch gemessenen Werten, die auch in einer gesunden Referenzpopulation höher liegen als die vorhandene GLI Referenz.

Eine spirometrisch gemessene Bronchialobstruktion ist keinesfalls automatisch mit der klinischen Diagnose COPD gleichzusetzen. Zwar ist der objektive Nachweis einer persistierenden Bronchialobstruktion ein notwendiges Kriterium für die Diagnosestellung. Die Lungenfunktion dient somit der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose COPD. Zu berücksichtigen ist, dass eine nicht voll reversible Bronchialobstruktion auch andere Ursachen als eine COPD haben kann (siehe unter Differentialdiagnose).

Diese Leitlinie verwendet die FEV_1/FVC für die Definition der Obstruktion in Übereinstimmung mit der Spirometrieempfehlung der Deutschen Atemwegsliga [17] und der GLI [16]. Der alte, bislang verwendete Standard waren FEV_1/VC und die EGKS Sollwerte [1]. Hierdurch können sich bei der Diagnose einer Obstruktion in Grenzfällen über die LLN Problematik hinaus weitere Abweichungen ergeben.

Einzelne Patienten mit ausgeprägtem Emphysem und daraus folgender erheblicher Lungenüberblähung (Erhöhung des Residualvolumens und der Totalkapazität, Erniedrigung der forcierten Vitalkapazität) weisen keine Einschränkung der FEV_1/FVC auf. Die Diagnose (nicht obstruktives Lungenemphysem) wird dann anhand erhöhter Werte der bodyplethysmographisch gemessenen funktionellen Residualkapazität (FRC_{pleth}) [18] und der Totalkapazität bzw. einer

Erniedrigung der CO-Diffusionskapazität (DLCO) [19] gestellt. Zu berücksichtigen ist des Weiteren, dass bei der chronischen, nicht obstruktiven Bronchitis nach WHO Definition normale Werte der FEV₁/FVC bestehen. Solche Patienten können ähnliche Symptome und Exazerbationen haben wie COPD Patienten [20]. Für beide genannten Gruppen ist festzuhalten, dass keinerlei durch Studien abgesicherte Daten zur Pharmakotherapie vorliegen.

4.1.3.1 Spirometrie

Die Spirometrie wird nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga durchgeführt [17]. Eine Spirometrie soll zur Sicherung der Diagnose der COPD bei der Erstuntersuchung eines jeden Patienten vor und auch nach Inhalation eines Bronchodilatators (z.B. 15 Minuten nach Salbutamol (bis zu 400 µg in 4 Einzeldosen) oder 30 Minuten nach einer Kombination aus Salbutamol (oder Fenoterol) und 160 µg Ipratropiumbromid durchgeführt werden. Die Feststellung, ob die Bronchialobstruktion „persistent“, also mit der Diagnose COPD vereinbar ist, ist nur nach Bronchodilatatorgabe möglich. In der täglichen Praxis wird bei spirometrischen Erstuntersuchungen eine Ausgangsmessung empfohlen zur Feststellung, ob eine Obstruktion vorliegt, bevor ein Bronchodilatator appliziert wird. Die intraindividuelle Variabilität von postbronchodilatatorischen Verlaufsmessungen ist im Vergleich zu präbronchodilatatorischen Analysen geringer.

Das FEV₁ ist Bestandteil aller kombinierten Scores (z.B. BODE Index, siehe unten), die eine Abschätzung der Prognose vornehmen. In früheren Empfehlungen wurde das FEV₁ auch zur Festlegung der medikamentösen Therapie herangezogen. Im Gegensatz dazu empfiehlt das GOLD 2017 Dokument die Erfassung der Symptome und des Exazerbationsrisikos als Basis für die medikamentöse Behandlung [GOLD 2017, 3]. Im Fall einer großen Diskrepanz zwischen spirometrischen Befunden und Symptomen (z.B. FEV₁ = 30%, aber kaum Symptome) wird eine intensive Evaluation des Patienten empfohlen.

Spirometrische Verlaufsuntersuchungen sind angezeigt, um die Progression der Erkrankung (Identifikation von "rapid decliners") einzuschätzen. Dabei ist zu beachten, dass eine symptomatische Verschlechterung bei multimorbiden COPD Patienten bei konstant gebliebener Lungenfunktion auch andere Ursachen als die Zunahme der Obstruktion haben kann, z.B. Lungenstauung, Lungenembolie, Depression etc. Diese Differentialdiagnosen sollen durch entsprechende weiterführende Untersuchungen abgeklärt werden. Die Indikationsstellungen zu nicht-pharmakologischen Therapien (z.B. Volumenreduktion, siehe Kapitel 6.3) basieren partiell auf spirometrischen und weiteren Lungenfunktionsergebnissen. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Effekte einer pharmakologischen Therapie sollten Symptome, Lebensqualität, physische Aktivität und Exazerbationshäufigkeit herangezogen werden, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand besser geeignet sind als die Lungenfunktion.

Eine COPD typische statische Überblähung kann spirometrisch indirekt durch die Messung der inspiratorischen Kapazität (IC) erfasst werden. Allerdings gibt es für die IC keine Sollwerte.

4.1.3.2 Reversibilitätstestung

Die Bedeutung der Reversibilitätstestung mit Bronchodilatoren bei COPD ist beschränkt. Das Ausmaß der Reversibilität nach Bronchodilatatorinhalation wechselt im zeitlichen Verlauf und trägt daher nicht zur Phänotypisierung bei [21]. Das Ausmaß der Reversibilität (bei COPD häufig < 12% und < 200 ml) hilft nicht, Asthma von COPD eindeutig zu differenzieren, da auch Asthmapatienten eine

ähnlich geringe, zudem wechselnde Reversibilität aufweisen können, besonders unter Therapie. Ausnahme: Eine volle Reversibilität der Obstruktion schließt die Diagnose COPD aus. Die Messung präbronchodilatatorischer Werte bei strenger Berücksichtigung der Karenzzeit für Bronchodilatoren mit verschieden langer Wirkungsdauer ist bei vorbehandelten Patienten in der täglichen Praxis kaum möglich und daher eine lege artis durchgeführte Reversibilitätstestung nicht durchführbar. Der Reversibilitätstest trägt weder zur Beurteilung der Prognose bei, noch gibt er Hinweise auf das Ansprechen auf eine Therapie [22]. Reversibilitätstests mit inhalierbaren und/oder oralen Kortikosteroiden können in Einzelfällen zur Abgrenzung von einem Asthma bronchiale durchgeführt werden.

Peak Flow Messung

Die Messung der Peak-Flow-Werte ist für die Diagnosestellung der COPD nicht geeignet [23-25].

Weitere Lungenfunktionsuntersuchungen

Häufig sind sie unter differentialdiagnostischen Aspekten erforderlich, insbesondere wenn eine Diskrepanz zwischen FEV_1 oder FEV_1/FVC und den Symptomen besteht. Sie tragen auch zur phänotypischen Charakterisierung der COPD mit potentiellen therapeutischen Konsequenzen bei.

4.1.3.3 Bodyplethysmographie

Sie erlaubt die Bestimmung einer Vielzahl von Parametern, die wichtigsten davon sind ITGV und RV/TLC [18].

- Eine Erhöhung des Anteils des Residualvolumens im Rahmen der (normalen oder gar erhöhten) Totalkapazität geht zu Lasten der FVC, die erniedrigt gemessen wird, und täuscht eine – neben der Obstruktion vermutete - restriktive Ventilationsstörung vor. Die Bodyplethysmographie hilft, die richtige Diagnose (einer häufig rein obstruktiven Störung) zu stellen, falls die Totalkapazität normal oder erhöht ist [26].
- Die bodyplethysmographische Messung des spezifischen Atemwegswiderstandes stellt eine (beinahe) mitarbeitsunabhängige objektive Messmethode der Obstruktion dar. Auch die zur Bestimmung weiterer ganzkörperplethysmographischen Messgrößen (Raw: Atemwegswiderstand; FRC_{pleth} : die bodyplethysmographisch gemessene funktionelle Residualkapazität) erforderliche Verschlussdruckkurve fordert die Mitarbeit des Patienten weniger heraus als die Spirometrie. Somit ist bei Patienten, die nicht in der Lage sind, auswertbare maximale und/oder forcierte Atemmanöver durchzuführen, zusätzlich zur Spirometrie die Durchführung der Bodyplethysmographie sinnvoll.

4.1.3.4 CO-Diffusionskapazität (DLCO)

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität wird üblicherweise nach der single breath-Methode durchgeführt. Damit können zwei wichtige Parameter bestimmt werden:

1. Die Messung der Heliumverdünnung gibt Auskunft über das Residualvolumen. Im Gegensatz zur Bodyplethysmographie werden nur die gut belüfteten Lungenanteile gemessen. In fortgeschrittenen Fällen mit ausgeprägter Obstruktion wird das Residualvolumen zu niedrig gemessen.

2. Durch Messung der CO-Diffusionskapazität ist eine Abschätzung der Gasaustauschstörung (des Emphysemanteils) möglich. Die Messwerte korrelieren mit dem im CT (Spezialsoftware) bestimmten Schweregrad des Emphysems [27]. Mittels DLCO kann eine eventuelle Diskrepanz zwischen Symptomen und Spirometrie sowie pathologischen Blutgaswerten erklärt werden. Die Messwerte der DLCO sind bei COPD – je nach Emphysemanteil – fast immer erniedrigt, bei Asthma normal.

4.1.3.5 Blutgasanalyse

Eine arterielle Hypoxämie mit oder ohne Hyperkapnie wird bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen - entweder nur nach Belastung oder auch schon in Ruhe. Eine respiratorische Insuffizienz liegt bei PaO_2 -Werten $< 8,0$ kPa (60 mmHg) vor. Eine ventilatorische Insuffizienz besteht bei Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 6,0$ kPa = 45 mmHg). Die in Europa übliche Messung der Blutgase aus hyperämisiertem Kapillarblut (Ohrläppchen) ist nur zuverlässig, wenn keine Linksherzinsuffizienz mit peripherer Zyanose bzw. ein Präshock- oder Schockzustand besteht. In diesen Fällen muss die Blutgasanalyse über eine arterielle Punktion durchgeführt werden. Blutgasanalysen sind unerlässlich zur Indikationsstellung einer Langzeit-Sauerstofftherapie.

Die Pulsoxymetrie ist zur Kontrolle der Oxygenierung als Verlaufsparemeter geeignet. Anzustreben ist eine Sauerstoffsättigung $> 90\%$. Messungen sind möglich sowohl in Ruhe, unter körperlicher Belastung als auch zur Kontrolle einer Sauerstofftherapie.

4.1.3.6 Belastungstests

Kontrollierte Belastungstests können bei COPD-Patienten zur Differenzierung der Ursachen einer Belastungsdyspnoe, zur Quantifizierung der Belastbarkeit, zur Beurteilung von Therapieeffekten sowie zur Auswahl eines individuell abgestuften Trainingsprogramms eingesetzt werden. Die Auswahl der verschiedenen Belastungstests, der Belastungsprotokolle sowie der Kenngrößen zur Beurteilung der Belastbarkeit sind den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Durchführung und Beurteilung von Belastungstests in der Pneumologie zu entnehmen [28].

Der *6 Minuten Gehstest* [29] ist der am häufigsten eingesetzte Belastungstest. Zur ursächlichen Zuordnung der Belastungsdyspnoe bei COPD Patienten mit z. B. kardialer Komorbidität eignet sich die spiroergometrische Untersuchung. Sie dient auch der Objektivierung der Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Minderung der Erwerbsfähigkeit, Invaliditätsgrad).

4.1.4 Computertomographie des Thorax

Das Computertomogramm des Thorax bei COPD Patienten kann zur phänotypischen Charakterisierung beitragen [30]. Es ist geeignet, Veränderungen der Atemwege zu charakterisieren und zu quantifizieren und Art, Verteilung und Ausmaß des Emphysems (diffus, Ober- oder Unterlappenbetont, Bullae etc.) (Anwendung von Spezialsoftware erforderlich) zu bestimmen. Der Nachweis von Komorbiditäten wie z. B. Lungentumoren und Bronchiektasen ist ebenfalls möglich.

Technische Anmerkungen

Für die genannten Indikationen wird die Multidetektor CT Untersuchung empfohlen. Die Darstellung in 5 mm Schichten und 1-1.5 mm Rekonstruktionen ergibt die beste diagnostische Auslese. Die Gabe von Kontrastmittel ist nur bei Verdacht auf Tumoren und auf eine Lungenembolie erforderlich.

CT Untersuchungen tragen bei folgenden Fragestellungen zur therapierelevanten Diagnostik bei COPD bei:

- Abklärung pathologischer Befunde auf der Thorax Übersichtsaufnahme (einschließlich Verdacht auf Lungenkarzinom)
- differentialdiagnostischen Erwägungen (z.B. Bronchiektasen, Lungenembolie, diffuse Lungenparenchymerkrankung, pleurale Erkrankungen)
- vor möglichen interventionellen oder operativen Eingriffen wegen COPD (Bullektomie, Volumenreduktion, Resektion wegen Bronchiektasen, Lungentransplantation).

4.1.5 Laboruntersuchungen

Die Bestimmung des Differentialblutbildes (Eosinophile), der Elektrolyte und der Nierenfunktion sowie bei häufig exazerbierenden Patienten außerdem der Immunglobuline ist sinnvoll, da sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben können. Bei allen COPD-Patienten, insbesondere denen mit früh einsetzender COPD Erkrankung (Raucher und Nichtraucher unter 45 Jahren) oder mit basal betontem panlobulärem Lungenemphysem, sollte einmal eine Untersuchung bezüglich eines hereditären Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangels erfolgen, da bei einem homozygoten Mangel (Phänotyp ZZ) eine Substitutionstherapie zur Verfügung steht. Bei Exazerbation ist die Bestimmung des Blutbildes und des CRP im Serum sinnvoll. Bei klinischem Verdacht auf z.B. Lungenembolie oder akutes Koronarsyndrom, sollten D-Dimere, Brain natriuretic peptide (BNP) und Troponine bestimmt werden. Bei Exazerbationen und bei Polyglobulie ist eine Blutgasanalyse indiziert.

4.1.6 Sputumdiagnostik

Eine mikrobiologische Sputumdiagnostik ist bei akuten Exazerbationen in der Praxis nicht notwendig, jedoch bei Exazerbationen mit produktivem Husten, die zu einer Klinikeinweisung führen, zu diskutieren. Hauptindikationen zur Durchführung sind

1. Notwendigkeit der stationären Aufnahme
2. fehlendes Ansprechen auf eine kalkulierte antiinfektiöse Therapie nach 72 Stunden,
3. rezidivierende Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr),
4. Bronchiektasen,
5. immunkompromittierte Patienten.

Zur Sputumabgabe sollte das Morgensputum (nach Spülung des Mund-Rachenraumes mit klarem Wasser) genutzt werden. Das Sputum sollte innerhalb von 2-4 Stunden im bakteriologischen Labor bearbeitet werden. Ein Transport ist auch bei Kühlung (4 °C) nur bedingt zu empfehlen, wenn die Zeit zwischen Gewinnung und Verarbeitung des Sputums 4 Stunden überschreitet. Dann ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Untersuchung für wichtige Keime, wie *Streptococcus pneumoniae* abnimmt. Dennoch kann die Untersuchung therapeutisch verwertbare Hinweise auf wichtige Keime - darunter Enterobakterien, *P. aeruginosa* und auch nichttuberkulöse Mykobakterien - liefern. Die Qualität des Sputums (Anteil der Neutrophilen $\geq 25\%$, Plattenepithelzellen, die auf Ursprung aus der Mundhöhle hinweisen) sollte im Befund angegeben werden, $\leq 10\%$).

4.1.7 Elektrokardiogramm und Echokardiographie

Diese Untersuchungen dienen a) zum Ausschluss von potentiellen kardiovaskulären Erkrankungen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können, b) zur Abschätzung der Auswirkungen der COPD auf das Herz-Kreislauf-System. Bei Verdacht auf ein Cor pulmonale erlaubt die Echokardiographie mit der Doppler- und Farbdopplertechnik in vielen Fällen eine Abschätzung des systolischen Drucks im kleinen Kreislauf und der Dimensionen des rechten Herzens.

4.2 COPD Bewertung (Assessment)

4.2.1 Schweregrade der Obstruktion

GOLD empfiehlt, den Schweregrad der Obstruktion (1-4) anhand der postbronchodilatatorisch gemessenen FEV₁-Werte zu bestimmen, wenn das Kriterium der Obstruktion (FEV₁/FVC < LLN oder < 70%) erfüllt wurde (Tabelle 2).

FEV₁ ist der beste einzelne Prognosefaktor für die COPD (Übersicht bei [31], allerdings nur für Gruppen, nicht aber individuelle Patienten. Es besteht eine positive, wenngleich schwache Korrelation des FEV₁ mit der Lebensqualität [32] und den Symptomen [33], zur Korrelation mit der Exazerbationshäufigkeit liegen widersprüchliche Daten vor [34-37]. In Anlehnung an das 2017 Dokument von GOLD empfehlen wir als Basis für die Wahl der medikamentösen Behandlung die Evaluation der Symptomatik und die Abschätzung des Exazerbationsrisikos auf der Basis der Exazerbationshistorie.

Schweregrad nach FEV1 (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion FEV ₁ /FVC < LLN oder < 70%
IV (sehr schwer)	FEV ₁ < 30% Soll
III (schwer)	30% - 49% Soll
II (mittelgradig)	50% - 79% Soll
I (leicht)	FEV ₁ ≥ 80% Soll

Tab. 2: Schweregrad der Obstruktion bei COPD nach GOLD [3].

4.2.2 Kombinierte Einschätzung der COPD

In der vorherigen Version dieser Leitlinie [1] sowie in den GOLD Versionen vor 2011 [3] richtete sich die medikamentöse Stufentherapie nur nach dem Schweregrad der Obstruktion. In den letzten Jahren wurde zunehmend Evidenz dafür generiert, dass die spirometrischen Befunde nur schwach mit patientenzentrierten Endpunkten wie Symptomen und Exazerbationen korrelieren, und damit nicht geeignet sind, eine auf die Bedürfnisse des Patienten fokussierte Therapie zu begründen [33,35,38,39]. Daher wurde ein Schema vorgeschlagen, das auf die Symptomatik und das Exazerbationsrisiko aufbaut. In der 2011 Version von GOLD wurde ein System generiert, in dem das Exazerbationsrisiko durch die Exazerbationshistorie und die Spirometrie definiert sein konnte. In der GOLD 2017 Version wurde dieses System revidiert. Jetzt werden nur noch in der Vorgeschichte erlittene Exazerbationen und die Symptomatik berücksichtigt.

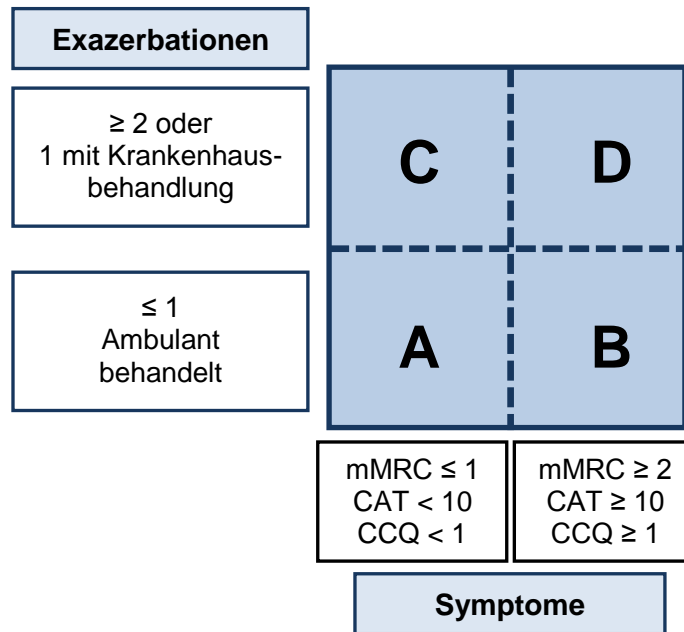


Abb. 1: COPD : Einteilung in die Gruppen A, B, C und D

Vier Gruppen werden unterschieden: A, B, C und D (siehe Abbildung 1)

1. Exazerbationsrisiko: Die Anzahl der Exazerbationen wird anamnestisch erfasst. Mindestens eine stationär behandelte (schwere) oder mindestens zwei ambulant behandelte mittelschwere (Gabe von Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroiden) Exazerbationen gelten als erhöhtes zukünftiges Risiko und werden den COPD Stadien C oder D zugeordnet. Patienten mit 0-1 mittelschwerer Exazerbation im Jahr werden in die Stadien A oder B eingeteilt.
2. Symptome: Sie sollen mit Hilfe validierter Fragebögen gemessen und in zwei Kategorien eingeteilt werden: gering symptomatisch und höhergradig symptomatisch.
 - mMRC (modified Medical Research Council) Skala: Das wichtigste Symptom der COPD, die Belastungsdyspnoe wird in einer 5-Stufenskala gemessen (Tabelle 3). Als wenig symptomatisch (Stadium A oder C) gelten die Stufen 0 und 1.

Bevorzugt wird jedoch die Anwendung von Fragebögen, die auch weitere Symptome (z.B. Husten, Verschleimung etc.) messen und damit die Lebensqualität abbilden:

- CAT (COPD Assessment Test): Fragebogen mit 8 Fragen, zu beantworten auf einer Likert Skala von 0-5. Minimum Score bei völliger Beschwerdefreiheit 0, Maximum Score $8 \times 5 = 40$. Als wenig symptomatisch gilt ein Score < 10 . Für den CAT gibt es eine validierte deutsche Übersetzung (siehe Abbildung 2).
- CCQ (COPD Control Questionnaire): Fragebogen mit 10 Fragen, zu beantworten auf einer Likert Skala von 0-6, Minimum Score bei völliger Beschwerdefreiheit 0, Maximum Score $10 \times 6 = 60$. Als wenig symptomatisch gilt ein Score von 1. Für CCQ gibt es eine validierte deutsche Übersetzung als 24 Stunden- und 1 Woche-Version.

Komorbiditäten beeinflussen ebenfalls die Schwere der COPD (siehe Kapitel 8), werden aber bei der Stadieneinteilung A, B, C und D bisher nicht berücksichtigt.

Stufe 0	Ich werde nur bei starker Belastung kurzatmig
Stufe 1	Ich werde kurzatmig wenn ich mich auf ebener Erde beeile oder wenn es leicht ansteigt
Stufe 2	Ich gehe wegen Atemnot langsamer als Altersgenossen oder ich muss anhalten, um Luft zu holen, wenn ich auf ebener Erde gehe
Stufe 3	Ich halte an, um Luft zu holen nach 100 m oder nach wenigen Minuten, ebenerdig
Stufe 4	Ich bin zu kurzatmig um das Haus zu verlassen oder ich bin kurzatmig bei An- und Ausziehen

Tab. 3: mMRC Skala für Dyspnoe.

0 1 2 3 4 5

PUNKTE

Ich huste nie 0 1 2 3 4 5 Ich huste ständig	↓
Ich bin überhaupt nicht verschleimt 0 1 2 3 4 5 Ich bin völlig verschleimt	↓
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust 0 1 2 3 4 5 Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust	↓
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem 0 1 2 3 4 5 Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem	↓
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt 0 1 2 3 4 5 Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt	↓
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen 0 1 2 3 4 5 Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen	↓
Ich schlafe tief und fest 0 1 2 3 4 5 Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest	↓
Ich bin voller Energie 0 1 2 3 4 5 Ich habe überhaupt keine Energie	↓
SUMME	↓

COPD Assessment Test und CAT Logo ist eine Marke der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe.
 © 2009 GlaxoSmithKline. Alle Rechte vorbehalten.

Abb. 2: Der CAT Fragebogen.

Die COPD Patienten werden anhand der erhobenen 2 Dimensionen (Symptome, Exazerbationsrisiko) wie folgt den Gruppen A bis D zugeordnet:

- gering symptomatische Patienten (mMRC Score 0-1, oder CAT Score < 10, oder CCQ Score < 1): Gruppe A und C,
- höhergradig symptomatische Patienten: Gruppe B und D.

Eine volle Übereinstimmung zwischen mMRC und CAT/CCQ Score ist nicht zu erwarten, da mMRC nur die Dyspnoe berücksichtigt. Die beiden anderen Instrumente erlauben eine umfassendere Einschätzung und sollen daher bevorzugt angewendet werden.

- Patienten mit geringem Exazerbationsrisiko: Gruppe A und B,
- Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko: Gruppe C und D.

Die Lungenfunktion ist nur noch dann zwingend zu berücksichtigen, wenn eine Diskrepanz zwischen Einschränkung der Lungenfunktion und Symptomen besteht. So können COPD Patienten mit schwergradiger Obstruktion durch maximale Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität wenig Symptome empfinden. Da die ABCD Krankheitsstadien der COPD die Basis für die medikamentöse Therapie sind, ist darauf zu achten, dass solche Patienten unter Einbeziehung von Belastungsuntersuchungen umfassend evaluiert werden, um eine exakte Abschätzung der krankheitsbedingten Einschränkungen zu ermöglichen. Die Klassifizierung der Patienten soll an zwei Beispielen dargestellt werden; ein Patient mit einem Post-Bronchodilatator FEV₁ von 40% des Solls ist deutlich symptomatisch (CAT 20) und hatte im letzten Jahr eine mit oralem Kortikosteroid behandelte Exazerbation. Damit fällt er in die Kategorie GOLD 3 B.

Ein Patient mit einem Post-Bronchodilatator FEV₁ von 45% des Solls, einem CAT von 25 und zwei mit Antibiotika behandelten Exazerbationen im letzten Jahr fällt in die Kategorie GOLD 3 D.

4.2.3 Multidimensionale Schweregradeinteilung

Die bekannteste multidimensionale Schweregradeinteilung, der BODE-Index (**B**: body-mass-index, **O**: obstruction, **D**: dyspnoea, **E**: exercise capacity), berücksichtigt Ausmaß der Obstruktion, Atemnot (mMRC Skala), körperliche Belastbarkeit und body-mass-index [40]. Die Belastbarkeit wird über die 6 Minuten Gehstrecke gemessen. Tabelle 4 zeigt die Kriterien für den BODE-Score.

Parameter	Punkte auf der BODE Skala			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% Soll)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≥ 35
6 Min Gehstest (m)	> 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149
MRC Dyspnoe [28]	0 – 1	2	3	4
Body-mass-index (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Tab. 4: BODE-Index.

Die BODE-Scorebereiche (Quartilen) 0-2, 3-4, 5-6 und 7-10 Punkte korrelierten mit der Gesamtmortalität und mit der COPD bedingten Mortalität in der untersuchten internationalen COPD Patientenpopulation besser als die FEV₁ [40].

Es gibt weitere multidimensionale Indices, die zum Teil andere Parameter: ADO (Age, Dyspnoe, Obstruction) [41], DOSE (Dyspnoe, Obstruction, Smoking, Exacerbation)[42] bzw. die Komorbiditäten (COTE)[43,44] berücksichtigen.

4.3 Phänotypen bei COPD

Die Phänotypisierung der COPD steckt noch in den Anfängen, es wird jedoch zunehmend klar, dass gemeinsame klinische Charakteristika von Subgruppen von COPD Patienten („Phänotypen“) (Übersicht bei [45]) heute schon therapeutisch relevant sein können (siehe Kapitel Therapie).

Empfohlene Untersuchungsmethoden sind:

- Erhebung einer gezielten Anamnese (Vorhandensein von Husten und Auswurf, Anzahl der Exazerbationen, am meisten beeinträchtigende Symptome ggf. gemessen durch Fragebögen wie CAT, CCQ oder mMRC)
- Spirometrie mit Messung von Ausmaß und Reversibilität der Obstruktion sowie Bestimmung der inspiratorischen Kapazität (IC)
- Bodyplethysmographie mit Messung der Obstruktion und der Überblähung (RV, RV/TLC),
- CO Diffusionskapazität zur Abschätzung des Ausmaßes eines Emphysems,
- 6 Minuten Gehstrecke zur Messung der Belastbarkeit. Diese kann durch eine Spiroergometrie ergänzt werden.
- Blutgasanalyse für die Charakterisierung der respiratorischen Insuffizienz und Erfassung von Gasaustauschstörungen
- Sauerstoffsättigung zur Kontrolle der Oxygenierung
- Multidetektor CT (ohne Kontrastmittel mit 1-1.5 mm Rekonstruktionen) zur Bestimmung von Ausprägung und Verteilung des Emphysems und der Atemwegsveränderungen, z.B. Bronchiektasen (Tabelle 5)

Therapie- oder prognoserelevante phänotypische Merkmale	Messmethoden	Anmerkungen und Alternativen
Symptomlast	CAT, CCQ, mMRC	nur einen Fragebogen anwenden
Körperliche Belastbarkeit	6 Min Gehstest	Evtl. Spiroergometrie oder Belastungsblutgasanalyse
Exazerbationsfrequenz	Exazerbationen dokumentieren	Retrospektiv bei der ersten Konsultation, danach prospektiv erfassen
Überblähung	Ganzkörperplethysmographie: RV/TLC, ITGV Spirometrie: IC Röntgenaufnahme in 2 Ebenen CT*	nur wenn ohnehin erforderlich
Emphysemkomponente	DLCO CT	bei speziellen Fragestellungen
Chronische Bronchitis Komponente	Husten, Auswurf (Anamnese) CT*	Technik: 1-1.5 mm Schichten/Rekonstruktionen
Bronchiektasen	1-1.5 mm CT- Schichtdicke, ohne Kontrastmittel	- bei chronisch produktiver Bronchitis - bei ≥ 2 Exazerbationen/Jahr
ACO	gezielte Anamnese bei Verdacht: Allergietestung	Bei Krankheitsbeginn im Kindesalter
Komorbiditäten	siehe eigenes Kapitel	

Tab. 5: Zusatzuntersuchungen für die Diagnostik relevanter phänotypischer Merkmale. *Anmerkungen zu CT Untersuchungen siehe unten unter Paragraph CT.

4.4 Diagnostischer Algorithmus

In Abbildung 3 ist ein Algorithmus zum Einsatz der genannten diagnostischen Verfahren in der Diagnostik der COPD dargestellt. Zur initialen Diagnostik, die vom niedergelassenen Allgemeinarzt oder Internisten durchgeführt werden kann, gehören die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine Thoraxaufnahme in 2 Ebenen und die Spirometrie.

Wenn COPD Symptome bestehen, obwohl das Verhältnis $FEV_1/FVC > LLN$ oder $> 70\%$ ist bzw. nur gering darunterliegt, kann die Ganzkörperplethysmographie (GKP) Hinweise auf eine COPD mit starker Überblähung liefern, die zu einer Erniedrigung der FVC (bei normaler oder erhöhter Totalkapazität) und zu relativ hohen Werten für FEV_1/FVC führt [17]. Des Weiteren kann die Messung der DLCO bei ausgeprägter Belastungsdyspnoe und relativ geringer Beeinträchtigung der spirometrisch gemessenen Volumina weiterhelfen (Emphysem Phänotyp) [27,46,47].

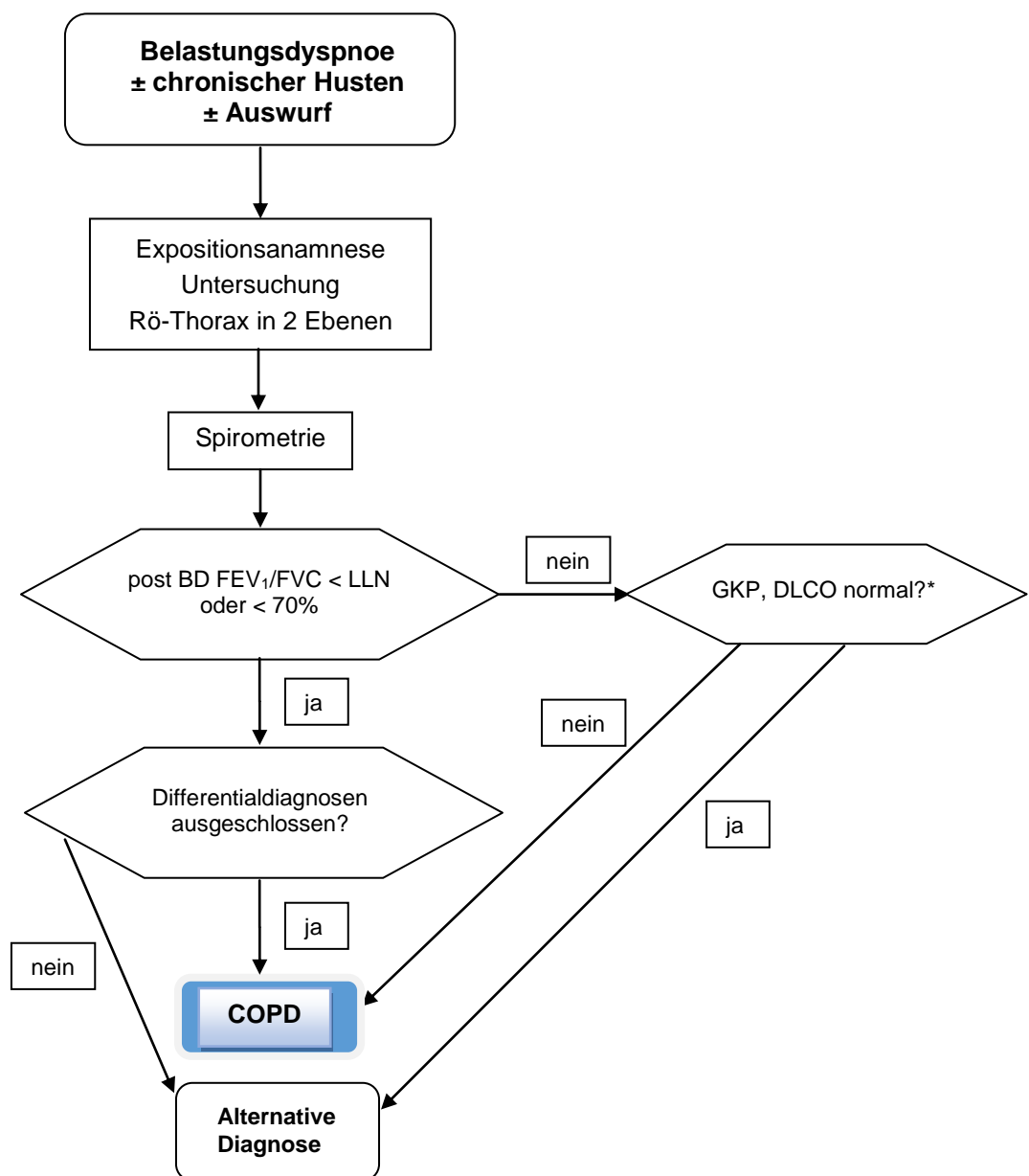


Abb. 3: Diagnostik der COPD. *Es ist unwahrscheinlich, aber grundsätzlich möglich, dass bei normaler Spirometrie in der Bodyplethysmographie unauffällige Befunde erhoben werden, sich in der DLCO-

Messung aber ein deutlich verminderter Wert ergibt. Das kann zum einen Ausdruck eines Emphysems sein, andererseits können z.B. auch interstitielle Lungenerkrankungen, eine kardiale Grunderkrankung oder eine pulmonale Hypertonie ein derartiges Bild machen. Eine restriktive Lungenerkrankung sollte bei normalen Tiffeneau-Index und erniedrigter TLC in der Bodyplethysmographie bzw. auch erniedrigter DLCO erwogen werden.

Bei einer spirometrisch gemessenen Obstruktion mit Hinweis auf das Vorliegen einer zentralen Atemwegsstenose [17] oder bei entsprechendem klinischem Verdacht sollte eine Bronchoskopie durchgeführt werden. Bei Patienten mit – nach den genannten Untersuchungen – unklar gebliebener Dyspnoe sollen weitere Ursachen abgeklärt werden: kardiale Erkrankungen, Anämie, interstitielle Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie (ggf. auch als Folge von Lungenembolien), Schlafapnoe, neuromuskuläre Erkrankungen etc.

4.5 Differentialdiagnosen

Die wichtigste Differentialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Charakteristische Merkmale beider Erkrankungen sind in Tabelle 6 gegenübergestellt. In der klinischen Wirklichkeit ist die Unterscheidung zwischen Asthma und COPD häufig schwierig. Eine Reversibilität der Atemwegsobstruktion, ein definierendes Merkmal des Asthmas kann auch bei COPD vorkommen. Das Ausmaß der Reversibilität bei Asthma ist in der Regel größer ($\Delta FEV_1 > 12\%$ und > 200 ml). Je größer die Reversibilität, umso wahrscheinlicher ist die Diagnose Asthma. Sie kann aber unter Therapie und bei langanhaltendem Asthma auch geringer ausfallen. Eine bronchiale Hyperreagibilität kommt bei 85.1% der Frauen und 58.9% der Männer mit COPD in der Lung Health Study vor [48]. Die Messung der bronchialen Hyperreagibilität in der klinischen Routine erlaubt daher auch keine sichere Differenzierung von Asthma und COPD.

Merkmale, die zu Asthma und COPD passen, können auch gemeinsam vorkommen. Nach einem Vorschlag von GINA und GOLD wird dies als Asthma COPD Overlap (ACO) bezeichnet. [49]. Asthma und COPD werden zunehmend als Oberbegriff für verschiedene Phänotypen von Asthma und COPD verwendet [50]. Derzeit sind diese Phänotypen noch nicht endgültig charakterisiert. Als besondere Herausforderung gilt der Asthma Phänotyp bei Patienten mit langjährigem Verlauf und fixierter Atemwegsobstruktion [51]. Die Merkmale in Tabelle 7 sollen als Wegweiser dienen. In vielen Fällen helfen auch die klinische Beobachtung im Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie weiter.

Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	in jedem Lebensalter möglich häufig in Kindheit, Jugend	meist 5-6. Lebensdekade Symptombeginn in Kindheit spricht gegen COPD
Anamnese einschließlich Tabakrauchen:	<i>Familienanamnese:</i> oft positiv <i>Rauchen, inhalative Noxen:</i> kein Kausalzusammenhang; Verschlechterung bzw. Therapie- resistenz durch Rauchen	<i>Rauchen, inhalative Noxen:</i> Kausalzusammenhang
Atemnot	anfallartig auftretende Atemnot, wechselnd im Laufe der Zeit; Triggerung durch: - körperliche Belastung - seelische Belastung - Allergene, Staub, Rauch, - Kalte Luft - Lachen	Kontinuierlich symptomatisch. Kein beschwerdefreies Intervall Atemnot unter Belastung
Verlauf	variabel, episodisch, kann unter Behandlung oder spontan symptomfrei werden	meistens progredient. auch unter Behandlung
Allergie	häufig	selten, nicht kausal
Lungenfunktion	oft normal, variable Obstruktion (anamnestisch), gut reversible Obstruktion bei Testung üblich	persistierende Obstruktion FEV ₁ /FVC immer < LLN oder < 70%, Reversibilität wechselnd, meistens gering und umgekehrt proportional zu FEV ₁
Bronchiale Hyperreaktivität	vorhanden	häufig vorhanden
Ansprechen auf systemische Glukokortikoide	regelmäßig vorhanden	nur bei Exazerbation

Tab. 6: Differentialdiagnose: Asthma – COPD.

Weitere Differentialdiagnosen:

Husten, Auswurf und Atemnot können bei einer Reihe von Erkrankungen auftreten. Alle Erkrankungen mit Bronchialobstruktion (u.a. Bronchiektasie, Bronchiolitis obliterans, diffuse Lungenparenchym-erkrankungen mit möglicher Obstruktion wie z.B. Sarkoidose), mit chronischem Husten (u.a. Bronchialkarzinom, Tuberkulose, idiopathischer Husten oder chronische Rhinosinusitis) oder Atemnot (u.a. Anämie, Linksherzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie, Übergewicht, Trainingsmangel, Hyperthyreose, metabolische Azidose) sollen als Differentialdiagnose oder auch als Komorbidität in Betracht gezogen werden.

Diagnose	Diagnostik
Asthma	Wichtigste Differentialdiagnose (siehe Text)
Linksherzinsuffizienz	EKG, UKG, Röntgenaufnahme, Biomarker Lungenfunktion: Restriktion, ggf. zusätzlich Obstruktion („Asthma cardiale“)
Bronchiektasen-Krankheit	HR-CT Oft großes Sputumvolumen aber auch Reizhusten möglich Lungenfunktion: oft Obstruktion
Sarkoidose Typ III und IV	Lungenfunktion: häufig teilreversible Bronchialobstruktion
Tuberkulose, auch als posttuberkulöses Syndrom	Lungenfunktion: fixierte Obstruktion möglich
Bronchiolitis obliterans	idiopathisch, Infekt, akute inhalative Noxen, rheumatoide Arthritis, Lungentransplantation HR CT: „mosaic pattern“ Lungenfunktion: oft fixierte Obstruktion
Tumor	Bronchoskopie zum Nachweis einer zentralen Atemwegsstenose

Tab. 7: Wichtige Differentialdiagnosen der COPD mit Atemwegsobstruktion.

4.6 Spirometrisches Screening auf COPD

Obwohl durch ein spirometrisches Screening die Zahl an diagnostizierten COPD Fällen in einer Population verdoppelt werden kann [52,53], ist die Wertigkeit des Screenings umstritten. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand verbessert nur die Raucherentwöhnung die Prognose der frühdiagnostizierten Fälle, aber die Effekte auf die Raucherentwöhnung sind selbst bei einem ergiebigen Screening unklar, die Abstinenzraten durch die Frühdiagnose der COPD konnten nur in einigen [54] aber nicht in allen Studien verbessert werden [55,56]. Der Stellenwert der medikamentösen Therapie bei durch Screening diagnostizierten COPD Fällen ist offen. Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) publizierte 2016 eine detaillierte Analyse zum Screening [57]. In der Stellungnahme der USPSTF wird Screening asymptomatischer Personen nicht empfohlen. Vor diesem Hintergrund empfehlen wir bei Patienten mit Symptomen und einer relevanten Tabakrauchexposition frühzeitig eine Spirometrie durchzuführen ("early case finding"), nicht aber bei asymptomatischen Individuen [3].

5.0 Medikamentöse Therapie

- S4 Die medikamentöse Therapie der COPD kann zu einer Linderung/Vermeidung von Symptomen, zu einer Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades von Exazerbationen, ferner zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit führen.
- E4 Jede Pharmakotherapie sollte individuell ausgewählt werden in Abhängigkeit von Symptomatik, Exazerbationsrisiko, Ansprechen, unerwünschten Effekten, Komorbiditäten, Patientenpräferenz und -fähigkeit, verschiedene Inhalatoren korrekt anzuwenden, sowie der Kosten.
- E5 Die Patienten sollen in der korrekten Inhalationstechnik angeleitet werden und diese bis zur sicheren Beherrschung üben. Die Inhalationstechnik soll vom Arzt oder einer medizinischen Fachkraft regelmäßig überprüft werden.

- E6 Bronchodilatoren sollen bei Bedarf zur Symptomlinderung oder regelmäßig als Basistherapie zur Vorbeugung von Symptomen bzw. zur Symptomlinderung eingesetzt werden.
- E7 LAMAs und LABAs sollen in der Dauertherapie kurzwirksamen Substanzen vorgezogen werden mit Ausnahme von Patienten mit geringer Symptomatik.
- E8 Patienten mit höhergradigen Symptomen sollen je nach klinischer Einschätzung initial mit einem langwirkenden Bronchodilatator oder einer LAMA/LABA-Kombination behandelt werden.
- E9 Inhalierbare Bronchodilatoren sollen oralen Applikationen vorgezogen werden.
- E10 Theophyllin soll nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden.
- E11 ICS sollen nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- E12 ICS sollen erwogen werden, wenn trotz einer adäquaten Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren Exazerbationen auftreten.
- E13 Eine Langzeitbehandlung mit oralen Kortikosteroiden soll vermieden werden.
- E14 Bei Patienten, die trotz einer Behandlung mit LABA/ICS oder LABA/LAMA/ICS Exazerbationen entwickeln, und Symptome einer chronischen Bronchitis sowie eine schwere bis sehr schwere Atemflusseinschränkung aufweisen, soll der Einsatz von Roflumilast erwogen werden.
- E15 Eine Langzeitbehandlung mit einem Makrolidantibiotikum soll nur in begründeten Ausnahmefällen (rezidivierende Exazerbationen ≥ 2 pro Jahr und Nachweis von *P. aeruginosa*) erwogen werden.
- E16 Antioxidativ wirksame Mukolytika sollen nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden.
- E17 Bei Patienten mit schwerem Alpha 1-Antitrypsinmangel und Emphysem soll der Einsatz einer Substitutionstherapie erwogen werden.
- E18 Antitussiva können für die Dauertherapie der stabilen COPD nicht empfohlen werden.
- E19 Medikamente, die für die Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie zugelassen wurden, sollen bei COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie nicht eingesetzt werden.
- E20 Niedrig dosierte orale und parenterale Opioide können bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und schwerer Dyspnoe erwogen werden.

Die Pharmakotherapie der COPD wird eingesetzt zur Linderung der Symptome, zur Reduktion von Frequenz und Schweregrad der Exazerbationen sowie zur Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Belastbarkeit. Mit keinem der vorhandenen Medikamente konnte bislang eindeutig ein Effekt auf den Verlust an Lungenfunktion über die Zeit nachgewiesen werden, wenn diese primärer oder sekundärer Endpunkt klinischer Studien war [58-61]. In Tabelle 8 sind die wesentlichen Medikamente für die Behandlung der COPD dargestellt. Die Auswahl der Substanzen richtet sich nach dem Ausmaß der Symptomatik, der Schwere und Häufigkeit von Exazerbationen und den Komorbiditäten.

Bronchodilatoren und Kortikosteroide können bei inhalativer Applikation gegenüber der systemischen Anwendung effektiver, d.h. mit geringerer Dosis, die gewünschten therapeutischen Effekte herbeiführen. Voraussetzung ist, dass der Patient die korrekte Inhalationstechnik beherrscht. Hierzu ist ein Inhalationstraining ebenso erforderlich wie die Kontrolle der Inhalationstechnik im Verlauf [62]. Die Auswahl des Inhalators hängt von Verfügbarkeit, Kosten und der Fähigkeit des Patienten ab, das

System korrekt zu nutzen. So kann es für COPD Patienten schwierig sein, Dosieraerosole (MDI) aufgrund von Koordinationsproblemen (zwischen Atmung und Auslösung des Inhalators) korrekt zu nutzen. Alternativen sind atemzugaktivierte Inhalatoren oder der Einsatz von Inhalationshilfen (Spacer) [63]. Im Allgemeinen führt die Pulverinhalation (DPI) zu einer zentraleren Deposition des Wirkstoffs als die Inhalation über Dosieraerosole, insbesondere bei niedrigen inspiratorischen Flussraten [64,65]. Bei sehr schwerer Obstruktion mit stark eingeschränkten Flussraten kann die Inhalation mittels MDI der Pulverinhalation überlegen sein [63]. Bei Patienten mit ausgeprägter Lungenüberblähung und stark eingeschränkten inspiratorischen Flussraten sind zudem Inhalationen der Medikamente über Vernebler möglich. Ob diese den Dosieraerosolen oder Pulverinhalatoren eindeutig überlegen sind, kann anhand der Datenlage nicht eindeutig beurteilt werden. Die Behandlung mit Verneblern sollte nur bei den Patienten eingesetzt werden, die mit einfacheren Inhalationssystemen nicht zurechtkommen und von der Behandlung mit Verneblern eine deutliche Besserung der Symptomatik verspüren. Andernfalls sollten die einfacheren, kostengünstigeren und tragbaren Inhalatoren bevorzugt werden.

5.1 Bronchodilatoren

Medikamente, die zu einer Abnahme des Atemwegswiderstandes bzw. einer Zunahme der FEV₁ infolge einer Erschlaffung des Tonus der Muskulatur der Atemwege führen, werden als Bronchodilatoren bezeichnet. Diese Medikamente verringern die Überblähung in Ruhe (statische Überblähung) und bei körperlicher Belastung (dynamische Überblähung) und steigern die Belastbarkeit der Patienten. Der Effekt der Bronchodilatoren kann insbesondere bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD nicht anhand der Verbesserung der FEV₁ alleine vorausgesagt werden [66]. Bronchodilatoren (Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika) sind die Basismedikamente zur Linderung der Beschwerden bei COPD. Für alle Bronchodilatoren nehmen dosisabhängig Wirkungen und unerwünschte Effekte zu [67,68]. Eine Steigerung der Dosis von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika, z.B. beim Einsatz von Verneblern, kann bei akuter Atemnot [69], von Vorteil sein [70]. Bronchodilatoren können bedarfsorientiert bei akuter Atemnot oder regelmäßig eingesetzt werden [67,68,70-72](siehe Tabelle 8). Bei regelmäßiger Anwendung sind langwirksame Bronchodilatoren den kurzwirksamen Präparaten vorzuziehen.

5.1.1 Anticholinergika

Die wesentliche Wirkung der Anticholinergika (Tabelle 8) erfolgt über die Blockade der Effekte von Acetylcholin an muscarinergen Rezeptoren [73]. Die Dauer der bronchodilatatorischen Wirkung ist für das kurzwirksame Ipratropium mit 6-8 Stunden nach der Applikation länger als die von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika [74]. Unter den langwirksamen Anticholinergika weist Aclidinium eine Wirkdauer von mindestens 12 Stunden auf, während Tiotropium, Glycopyrronium und Umeclidinium eine Wirkdauer von 24 Stunden infolge längerer Bindung an die M3-Rezeptoren und rascherer Dissoziation von den M2-Rezeptoren haben [75].

Anticholinergika führen zu einer signifikanten Verbesserung von Lungenfunktion, Symptomen und Lebensqualität. Für Tiotropium wurden eine Abnahme von Exazerbationen und Hospitalisationen wegen Exazerbationen ebenso gezeigt wie eine Besserung der Symptomatik und des Gesundheitsstatus [76,77]. Tiotropium trägt auch zur Besserung der Effizienz der pneumologischen Rehabilitation bei [78]. In einer großen Langzeitstudie über vier Jahre führte eine Behandlung mit Tiotropium als Zusatzmedikation zu einer Standardtherapie nicht zu einer Reduktion des jährlichen Abfalls der Lungenfunktion [79]. In zwei großen Studien konnte im Vergleich zu den langwirksamen

Beta-2-Sympathomimetika Salmeterol [80] und Indacaterol [81] für Tiotropium eine stärkere Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Die langwirksamen Anticholinergika Aclidinium [82,83] und Glycopyrronium [84] zeigen ähnliche Effekte auf die Lungenfunktion wie auch auf die Atemnot wie Tiotropium, allerdings auf Basis einer bisher geringeren Datenlage.

Unerwünschte Effekte

Wichtigste unerwünschte Wirkung der nach inhalativer Anwendung schlecht, kaum oder wenig resorbierten Anticholinergika ist die Mundtrockenheit. Bei Prostatabeschwerden und Engwinkelglaukom kann der Einsatz von Anticholinergika zu einer Verschlechterung führen, wobei kontrollierte Studien zu diesen Nebenwirkungen nicht vorliegen. Für Ipratropiumbromid wurde in der Lung Health Studie [85] eine leichte Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere supraventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen, beobachtet, während in der UPLIFT-Studie für Tiotropium keine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse erfasst wurde [79]. In der TIOSPIR-Studie zeigten sich entgegen initialer Bedenken bezüglich unerwünschter Effekte bei Einsatz des Respimat® keine Unterschiede zwischen Pulverinhalation und Inhalation über den Respimat® bzgl. Sterblichkeit und Exazerbationsrate [86-88].

5.1.2 Beta-2-Sympathomimetika

Der Wirkungsmechanismus der Beta-2-Sympathomimetika (Tabelle 8) besteht in einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur durch eine Stimulation von Beta-2-Rezeptoren. Die Inhalation rasch wirksamer Beta-2-Sympathomimetika mittels Dosieraerosol oder Pulver gehört zur Basistherapie bei akuter Atemnot. Zu diesen gehören die kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin (Tabelle 8) sowie auch das rasch und langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol [74,89,90]. Der Einsatz kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika als Bedarfs- oder Dauermedikation führt zu einer Linderung der Beschwerden und einer Besserung der Lungenfunktion. Der Einsatz hoher Dosen kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika als Bedarfsmedikation bei Patienten, die bereits mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt werden, ist anhand der vorhandenen Evidenz nicht begründet und kann durch unerwünschte Effekte limitiert werden, so dass diese Zusatztherapie nicht empfohlen werden kann.

Für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol (Tabelle 8) konnte eine signifikante Besserung der Lungenfunktion, der Dyspnoe, der krankheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Exazerbationsrate [91-95] nachgewiesen werden. Das 24 Stunden lang wirksame Beta-2-Sympathomimetikum Indacaterol weist gegenüber Formoterol und Salmeterol einen stärkeren bronchodilatatorischen Effekt auf, in der ähnlichen Größenordnung wie Tiotropium. Durch Indacaterol lassen sich Atemnot, Gesundheitsstatus und Exazerbationsrate signifikant bessern [96,97].

Unerwünschte Effekte

An potentiellen unerwünschten Wirkungen von Beta-2-Sympathomimetika sind vor allem Herzrhythmusstörungen (Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachykardien), in seltenen Fällen Angina pectoris sowie Palpitationen zu nennen, die insbesondere bei Vorliegen einer chronischen Hypoxämie auftreten können [98]. Eine meist leicht beherrschbare Hypokaliämie kann insbesondere bei einer Komedikation mit Thiaziddiuretika beobachtet werden. Für ältere Patienten, die mit höheren Dosen von Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden, kann ein Tremor Dosierung und Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika limitieren. Sowohl nach kurz- als auch nach langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika kann der arterielle Sauerstoffpartialdruck leicht abfallen [99,100], wobei die klinische Relevanz dieses Abfalls wohl gering ist. Für Patienten mit COPD konnten keine Assoziationen

zwischen Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und gesteigerter Mortalität bzw. rascherem Verlust an Lungenfunktion festgestellt werden. Bei einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil findet sich bei einer relevanten Anzahl von Patienten in den ersten Sekunden nach der Inhalation von Indacaterol ein verstärkter Hustenreiz [101].

5.1.3 Methylxanthine

Der Wirkungsmechanismus von Theophyllin, dem am häufigsten eingesetzten Methylxanthin, besteht in einer Bronchodilatation durch Hemmung nicht selektiver Phosphodiesterasen, möglicherweise auch in einer Steigerung der Atemmuskulaturkraft [102-104]. Daten zur Dauer der Wirkung, auch von Retardpräparaten, für Patienten mit COPD fehlen. Theophyllin wird über Cytochrom P450 metabolisiert. Die Theophyllin-Clearance ist abhängig vom Lebensalter, der Herz- und Nierenfunktion und von Interaktionen mit anderen Medikamenten. So steigern das Tabakrauchen, proteinreiche Kost und einige Medikamente (z. B. Rifampicin) die Theophyllin-Clearance, während andere, z. B. einige Antibiotika (Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Cimetidin, Allopurinol, aber auch Leberkrankheiten, Herzinsuffizienz, Pneumonien und Virusinfekte zu einer Abnahme der Theophyllin-Clearance führen. Interaktionen bestehen auch mit Digitalispräparaten und Cumarinen. Für die Langzeittherapie sind ausschließlich Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retard-Präparate) geeignet. Wiederholte Blutspiegelmessungen sind zur Überprüfung der gewählten Dosierung und der Patienten Compliance anzuraten. Die Blutentnahme sollte zwölf Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Ein Blutspiegel im Bereich zwischen 5 und 15 mg/l sollte angestrebt, ein Blutspiegel von 15 mg/l aber nicht überschritten werden. Limitierend für die Anwendung ist die Häufigkeit unerwünschter Effekte [105].

Theophyllin ist weniger effektiv als inhalative langwirksame Bronchodilatoren und wird zudem schlechter vertragen, sodass die Substanz allenfalls bei unzureichender Wirkung von Anticholinergika und Beta-Sympathomimetika für den langzeitigen Einsatz bei der COPD erwogen werden kann. Gegenüber Placebo zeigt Theophyllin eine leichte Besserung der Symptomatik [106], als Zusatztherapie zu Salmeterol eine Zunahme des FEV₁ und eine Abnahme der Atemnot [107] (Evidenz B). Eine Reduktion der Exazerbationsrate wurde in eine Studie bei COPD-Patienten berichtet [106], in einer anderen Analyse jedoch nicht bestätigt [108].

Unerwünschte Effekte

Dosisabhängig treten bei Theophyllin auch wegen der geringen therapeutischen Breite relativ häufig unerwünschte Effekte auf [102]. Wesentliche unerwünschte Effekte sind Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Schlafstörungen, Muskelkrämpfe, Hypokaliämie und insbesondere atriale und ventrikuläre, mitunter lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen sowie zerebrale Krampfanfälle. Diese werden insbesondere bei erhöhten Theophyllin-Serumspiegeln beobachtet, während Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Brustschmerz auch bei Serumspiegeln im Normbereich angetroffen werden.

5.1.4 Kombination von Bronchodilatoren

Die Kombination von Bronchodilatoren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kann gegenüber der Inhalation von Einzelsubstanzen das Ausmaß der Bronchodilatation steigern ohne gleichzeitige Zunahme unerwünschter Effekte [109]. So kann die Kombination aus einem kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum und einem kurzwirksamen Anticholinergikum stärkere und länger anhaltende

Verbesserungen der FEV₁ im Vergleich zur Inhalation der Einzelsubstanz hervorrufen, ohne dass eine Tachyphylaxie auftritt [74]. Die Kombination aus Beta-Sympathomimetikum und Anticholinergikum und/oder zusätzliche Applikation von Theophyllin kann zu einer weiteren Besserung der Lungenfunktion [74,104,107,110,111] und des Gesundheitsstatus führen [74].

Auch für die in einem Inhalator (Tabelle 8) verfügbaren Kombinationen Indacaterol/Glycopyrronium [112], Umeclidinium/Vilanterol, Acclidinium/Formoterol [113,114] und Olodaterol/Tiotropium konnten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber den Einzelkomponenten gezeigt werden, allerdings nicht in dem exakt additiven Ausmaß auf der Basis der Effekte der einzelnen Komponenten [115]. Auch auf patientenbezogene Outcomes zeigten die Kombinationen aus LABA/LAMA gegenüber der jeweiligen Monotherapie stärkere Effekte [116-119]. Bei Patienten mit Exazerbationen in der Anamnese führte eine LABA/LAMA Kombination (Indacaterol/Glycopyrronium) sowohl im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Bronchodilatator [120] als auch im Vergleich zu einer ICS/LABA-Kombination [121] zu einer Senkung der Exazerbationsraten. Auf diese Befunde aufbauend lassen sich zusammenfassend die in der Tabelle 9 gemachten Aussagen über die Effekte der Bronchodilatoren machen.

5.2 Antiinflammatorisch wirksame Substanzen

Der wesentliche klinische Endpunkt zur Beurteilung der Wirkung antiinflammatorisch wirksamer Substanzen bei stabiler COPD ist die Reduktion der Exazerbationsrate bei Patienten mit mindestens 1 Exazerbation/Jahr.

5.2.1 Inhalative Kortikosteroide (ICS)

Die Effekte von Kortikosteroiden auf die pulmonale und systemische Inflammation der COPD sind limitiert, der Einsatz der ICS ist auf spezielle Situationen begrenzt. Die Dosis-Wirkungsbeziehungen und die langzeitige (> 3 Jahre) Sicherheit inhalativer Kortikosteroide sind für Patienten mit COPD nicht hinreichend bekannt [122]. Die klinische Relevanz von Interaktionen mit Beta-2- Sympathomimetika, Theophyllin oder Makroliden, die partiell die Sensitivität der Kortikosteroide bei COPD erhöhen, ist ebenfalls noch nicht eindeutig geklärt [122,123].

5.2.1.1 Effekte der alleinigen Therapie mit ICS

Nach der gegenwärtigen Datenlage führt eine Dauertherapie mit ICS nicht zu einer Abnahme des Verlusts an Lungenfunktion oder der Letalität [124]. Während in der TORCH Studie ein Trend in Richtung einer höheren Letalität bei Patienten unter einer Behandlung mit Fluticasonpropionat im Vergleich zu Placebo oder der Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat beobachtet wurde [91], konnte dieses Ergebnis bei den mit Fluticasonfuorat behandelten COPD-Patienten in der SUMMIT-Studie nicht reproduziert werden [125]. ICS werden bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten häufig ohne eine klare Differenzierung zwischen Asthma und COPD eingesetzt. ICS haben keine Zulassung für die alleinige Therapie bei COPD. Findet sich bei Patienten mit COPD eine asthmatische Komponente sollten diese Patienten ICS wie Asthmatiker erhalten.

5.2.1.2 Effekte der Therapie mit einer Kombination aus ICS und LABA

Bei Patienten mit mittelgradiger, schwerer und sehr schwerer COPD können Lungenfunktion, Belastbarkeit, Gesundheitsstatus und Exazerbationsfrequenz durch die Behandlung mit der Kombination ICS/LABA stärker als mit den Einzelsubstanzen gebessert werden [126,127]. Ein

signifikanter Effekt der Kombination auf das Überleben der Patienten fand sich jedoch nicht [91,125]. In einer britischen Studie im Bereich der Primärversorgung zeigte die Behandlung mit einer LABA/ICS-Kombination im Vergleich zur Standardtherapie eine 8,4% Reduktion der mittelgradigen und schweren Exazerbationen sowie eine Verbesserung des CAT Scores [128]. Wegen der Heterogenität der Standardtherapie, der häufigen Therapieänderungen in der LABA/ICS-Gruppe und der Besonderheiten der medizinischen Versorgung in der untersuchten Region können aus dieser Studie keine Empfehlungen für die Anwendung in Deutschland abgeleitet werden [128].

Post-hoc Analysen verschiedener Studien [129] legen nahe, dass die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Sputum oder im Blut als Biomarker für den Effekt auf die Exazerbationsrate dienen kann. Eine prospektiv erhobene Evidenz und damit die Grundlage für die Bestimmung eines Differentialblutbildes in der täglichen Praxis fehlen jedoch bisher.

Unerwünschte Effekte

Der Einsatz von ICS kann mit einer oralen Candidiasis, einer Heiserkeit und corticoidbedingten Hautveränderungen einhergehen [59,60]. Außerdem wird in der Langzeittherapie mit ICS ein erhöhtes Pneumonie-Risiko beobachtet [91,130,131], wobei noch umstritten ist, ob dieser Effekt nicht nur dosisabhängig, sondern auch substanzspezifisch ist. Während die Langzeittherapie mit Triamcinolon mit einem erhöhten Osteoporoserisiko einherging, ist für die Langzeitbehandlung mit Budesonid keine Abnahme der Knochendichte und kein erhöhtes Frakturrisiko [60,132] berichtet worden. Auch bei einer Tagesdosis von 2x500 µg Fluticasonpropionat allein oder in Kombination mit Salmeterol wurde keine Abnahme der Knochendichte bei COPD-Patienten mit hoher Prävalenz einer Osteoporose nachgewiesen [133]. Beobachtungsstudien legen nahe, dass der Einsatz von ICS auch das Risiko für das Auftreten bzw. eine schlechtere Kontrolle eines Diabetes [134], von Katarakten [135] und von Infektionen mit Mykobakterien erhöht [136-138].

5.2.1.3 Absetzen von ICS

Die Auswirkungen des Absetzens von ICS bei Patienten mit COPD auf Symptomatik, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz sind nach der Analyse verschiedener Studien nicht eindeutig vorherzusagen [39,139-143]. In einigen Untersuchungen führte das Absetzen von ICS zu einer Zunahme von Exazerbationen und Symptomen, in anderen hingegen nicht [39,143]. Außerdem fand sich in einer Untersuchung eine leichte Abnahme der FEV₁ um ca. 40 ml nach Absetzen [39], wobei der Abfall möglicherweise mit einer erhöhten Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut assoziiert ist [129]. Als Ursachen der unterschiedlichen Studienergebnisse kommen methodische Unterschiede in Betracht wie z.B. die Medikation in der Vergleichsgruppe.

5.2.1.4 Triple Therapie mit LABA/LAMA/ICS

In mehreren Studien verbesserte die Behandlung mit LAMA/ LABA/ICS im Vergleich zu LABA/ICS die Lungenfunktion und die Exazerbationsfrequenz [144-150]. Aaron et al. [150] konnten in einer früheren Studie mit (zu) geringer Patientenzahl keinen Effekt von LAMA/LABA/ICS auf Exazerbationen entdecken. Für welche Patienten Triple Therapiekombinationen signifikante Vorteile im Vergleich zur Kombination LABA/LAMA bieten, ist noch zu klären.

5.2.2 Systemische Kortikosteroide

Die systemische Applikation von Kortikosteroiden geht mit zahlreichen Nebenwirkungen einher [151]. Besonders gefürchtet ist die Steroidmyopathie, die zur Muskelschwäche der Patienten beiträgt, ebenso zur respiratorischen Insuffizienz schwer erkrankter Patienten. Diese Steroidmyopathie kann schon bei geringen Tagesdosen von < 10 mg Prednisolon-Äquivalent auftreten. Dosisabhängig ist mit einer erhöhten Letalität zu rechnen.

Systemische Kortikosteroide können in der Behandlung akuter Exazerbationen zu einer Besserung von Lungenfunktion und Atemnot beitragen sowie die Rückfallquote und ein Behandlungsversagen verringern [152]. Daher sind orale Kortikosteroide für die Behandlung akuter Exazerbationen bedeutsam, während sie in der Langzeittherapie wegen des Fehlens gesicherter positiver Effekte und einer hohen Rate systemischer Komplikationen keinen Platz haben.

5.2.3 Phosphodiesterase-4-Inhibitoren

Phosphodiesterase-4-Inhibitoren wirken entzündungshemmend durch Inhibition des Abbaus von intrazellulärem zyklischen AMP [153,154]. Roflumilast führt bei einer Tagesdosis von 500 mg zu einer Zunahme des FEV₁. Bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer Atemflusslimitierung, Symptomen einer chronischen Bronchitis und häufigen Exazerbationen lassen sich durch die Therapie mit Roflumilast zusätzlich zu LABA/ICS und LAMA/LABA/IBS Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen vermindern [155]. Roflumilast ist somit indiziert bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer Atemflusslimitierung, mit Symptomen einer Bronchitis und häufigen Exazerbationen als Add-On Therapie zu mindestens einem langwirksamen Bronchodilatator. Es liegt derzeit keine Studie mit einem direkten Vergleich von Roflumilast und ICS bei Patienten mit COPD vor.

Unerwünschte Effekte

Die häufigsten unerwünschten Effekte von Roflumilast sind Übelkeit, Appetitmangel, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Schlafstörungen und Kopfschmerz [153,154,156]. Die unerwünschten Effekte treten mit Beginn der Therapie auf, sind häufig reversibel und nehmen an Intensität mit fortlaufender Behandlung ab. In kontrollierten Studien konnte ein nicht zu erklärender Gewichtsverlust von bis zu 2 kg beobachtet werden, weshalb ein Monitoring des Körpergewichts während der Behandlung empfehlenswert ist und die Behandlung mit Roflumilast nicht bei untergewichtigen Patienten durchgeführt werden sollte. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Depressionen. Roflumilast sollte nicht gleichzeitig mit Theophyllin eingesetzt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Blutzuckersenkung unter Roflumilast beobachtet werden [157]. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von Roflumilast konnte bisher nicht beobachtet werden [158].

5.3 Dauertherapie mit Antibiotika

Neuere Studien zeigten, dass eine Langzeitantibiose mit Makroliden bei Patienten mit COPD zu einer Senkung der Exazerbationsraten führen kann [159,160]. Azithromycin (250 mg/Tag oder 500 mg, 3mal pro Woche) oder Erythromycin (2 mal 500 mg/Tag) reduzierten bei COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen die Exazerbationsrate innerhalb von 12 Monaten [161-163]. Unter Azithromycin wurden allerdings eine Zunahme von Resistenzen gegenüber *S. pneumoniae* und eine (in der Regel reversible) Beeinträchtigung des Gehörs festgestellt [163]. Eine Kontraindikation besteht bei relevanten Rhythmusstörungen bzw. schwerer kardialer Komorbidität. Eine Pulstherapie mit Moxifloxacin (400 mg/Tag alle 8 Wochen) zeigte bei Patienten mit chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen

keinen Effekt auf die Exazerbationsrate [164]. Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung, der potentiellen Effekte auf das Gehör und fehlenden Langzeitergebnissen (> 1 Jahr) kann aus unserer Sicht die Langzeitbehandlung mit Makroliden gegenwärtig nicht generell empfohlen werden. Ausnahmen stellen Patienten mit COPD und rezidivierenden Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) und Nachweis von *P. aeruginosa* dar.

5.4 Substitutionstherapie bei Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel

Patienten mit angeborenem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel entwickeln häufig, insbesondere bei chronischem Tabakkonsum, frühzeitig ein Lungenemphysem. Haupteffekt der Substitutionsbehandlung mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Alpha-1-Protease-Inhibitor ist auf der Basis der Auswertungen eines amerikanischen und deutschen Fallregisters eine Verlangsamung der Emphysemprogredienz, erkennbar an einer geringeren jährlichen Abnahme des FEV₁ [165-167]. Eine Substitutionstherapie, z.B. mit wöchentlicher i.v.-Applikation von Alpha-1-Protease-Inhibitor in einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht, kommt unter Berücksichtigung der begrenzten Wirkung und der hohen Therapiekosten vor allem bei Patienten mit FEV₁-Werten zwischen 30-65% des Sollwertes und einem jährlichen FEV₁-Verlust > 50 ml in Betracht.

Neuere Studien mit Bestimmung der Progression des Emphysems mittels CT zeigen unter Substitutionsbehandlung einen stärkeren Schutz des Lungengewebes vor emphysematösem Umbau im Vergleich zu Placebo [168,169]. Daher sollte auch bei Patienten mit einer nach Aufgabe des Tabakkonsums rasch progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion bei einem FEV₁ > 65% des Sollwertes eine Substitutionstherapie auf individueller Basis erwogen werden [170]. Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel und schwerer Funktionseinschränkung (FEV₁ \leq 30% des Sollwertes) kann die Substitutionstherapie nicht generell empfohlen werden. Ein dekompensiertes Cor pulmonale ist eine Kontraindikation für diese Substitutionstherapie. Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel und normaler Lungenfunktion sowie jährlichem Abfall des FEV₁ von weniger als 50 ml ist die Substitutionstherapie ebenfalls nicht erforderlich. Bei Patienten unter Substitution sollte der Alpha-1-Protease-Inhibitor-Spiegel vor der nächsten Infusion über 35% des Normwertes liegen.

Unabhängig von einer Substitutionstherapie ist für alle Patienten mit Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel eine strikte Nikotinkarenz zu fordern. Eine Substitutionstherapie bei Rauchern ist angesichts der Inaktivierung des Alpha-1-Protease-Inhibitors durch das Zigarettenrauchen nicht zu rechtfertigen. Eiweißunverträglichkeiten sowie ein kompletter IgA-Mangel sind Kontraindikationen der Substitutionstherapie.

5.5 Mukopharmaka

Die Indikation zum Einsatz von Mukopharmaka zur besseren Sekretelimination sollte kritisch gestellt werden und sich an dem subjektiven Therapieerfolg orientieren. N-Acetylcystein, Ambroxol und Cineol können bei einigen Patienten mit viskösem Sekret hilfreich sein. Widersprüchliche Resultate [171-173] und geringe Effekte sprechen gegen den großzügigen Einsatz der Mukopharmaka. Substanzen mit antiinflammatorischen und antioxidativen Effekten können zur Senkung der Exazerbationsraten bei COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden. Für Cineol konnte eine signifikante Reduktion von Exazerbationen bei COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen beim Einsatz in den Wintermonaten festgestellt werden [174]. Die Bedeutung von N-Acetylcystein mit seinen antioxidativen

Effekten auf die Reduktion von Exazerbationen wurde mehrfach untersucht [175-179]. Bei Patienten mit und ohne Einsatz inhalativer Corticosteroide kann im GOLD-Stadium 2 hoch dosiertes N-Acetylcystein (2 x täglich 600 mg) die Exazerbationsraten signifikant senken [179]. Auch bei COPD-Patienten, die keine inhalativen Steroide erhalten, kann die Behandlung mit Mukopharmaka wie N-Acetylcystein die Exazerbationsrate senken, wenn auch nach einer Cochrane Analyse nur minimale Effekte auf die Lebensqualität feststellbar waren [180].

Eine Steigerung der Expektoration lässt sich durch die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika (ggf. in Kombination mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung) und durch Theophyllin erzielen. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr fördert die Expektoration nur bei dehydrierten Patienten, die Empfehlung großer Trinkmengen ist nicht gerechtfertigt. Sie kann der Dekompensation eines chronischen Cor pulmonale Vorschub leisten.

5.6 Antitussiva

Husten kann COPD-Patienten stark beeinträchtigen. Bei zunehmendem nicht produktivem Husten sind Antibiotika nicht indiziert. Patienten mit Husten bedingter Störung der Nachtruhe können von der abendlichen Gabe ausreichend hoch dosierter Antitussiva (30-60 mg Codein, 20-30 mg Dihydrocodein, 20-30 mg Dextrometorphan) profitieren. Die potenziell atemdepressive Wirkung mancher Antitussiva ist bei COPD-Patienten mit Hypoxämie und Hyperkapnie zu beachten. Gegebenenfalls kann die Hustendämpfung mit Codein-freien Antitussiva (z. B. Noscadin) erfolgen [181].

Wegen des protektiven Effektes eines erhaltenen Hustenreflexes [182] – besonders wichtig bei Hyperkapnie – kann die regelmäßige Einnahme von Antitussiva bei Patienten mit stabiler COPD nicht empfohlen werden. Ihr Einsatz sollte auf maximal drei Wochen beschränkt bleiben. Insbesondere sollten bei Zunahme des Hustens im Rahmen von schweren Exazerbationen der COPD Codein bzw. Narkotika vermieden werden, um eine Atemdepression und die hiermit verbundene Verschlechterung der Hyperkapnie zu vermeiden.

5.7 Vasodilatoren

Unter der Annahme, dass die pulmonale Hypertonie bei Patienten mit COPD mit einer schlechteren Prognose einhergeht, wurden verschiedene therapeutische Ansätze erprobt, um die rechtsventrikuläre Nachlast zu senken, das Herzzeitvolumen zu steigern und die Oxygenation zu verbessern. Der Einsatz von Vasodilatoren unter Einschluss von NO hat bisher enttäuschende Ergebnisse gezeigt. So kann inhaliertes NO den Gasaustausch bei Patienten mit Hypoxämie infolge von Ventilations-/Perfusions-Inhomogenitäten verschlechtern [183,184]. Daher ist NO bei Patienten mit stabiler COPD kontraindiziert. Zur Behandlung des pulmonalen Hochdrucks bei COPD können auch Endothelin-rezeptorantagonisten nicht empfohlen werden, da bisher Daten zur Effizienz und Sicherheit bei dieser Indikation fehlen [185]. Auch für Sildenafil [186] und Tadalafil [187] ließen sich keine positiven Effekte für COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie nachweisen.

	Medikament	Dosier-Aerosol (MDI) / Pulverinhalator (DPI) / Soft Mist Inhaler (SMI) (µg)	Vernebler (mg/ml)	Tablette (mg)	Injektion (mg/ml)	Wirkdauer (h)
Anticholinergika - kurzwirksam (SAMA)	Ipratropiumbromid	20 (MDI)	0,125-0,25			6-8
Anticholinergika - langwirksam (LAMA)	Acclidinium	322 (DPI) ¹				12
	Glycopyrronium	44 (DPI) ¹				24
	Tiotropium	18 (DPI) ¹ , 2,5 (SMI) ¹				24
	Umeclidinium	55 (DPI)				24
Beta-2-Sympathomimetika - kurzwirksam (SABA)	Fenoterolhydrobromid	100 (MDI) ²				4-6
	Salbutamol	90- 200 (DPI) ¹ ; 90-180 (MDI) ²	0,5			4-6
	Reproterolhydrochlorid				0,09	
	Terbutalinsulfat	500 (DPI)		7,5	0,5	4-6
Beta-2-Sympathomimetika - langwirksam (LABA)	Formoterolfumarat-Dihydrat	10 (MDI) ¹ ; 5,1 – 10,2 (DPI) ¹				12
	Indacaterol	120-240 (DPI) ¹				24
	Olodaterolhydrochlorid	2,5 (SMI) ²				24
	Salmeterol	21(MDI) ¹ 50 (DPI) ²				12
Kombination SAMA/SABA	Ipratropiumbromid / Fenoterolhydrobromid	20/50 (MDI) ² 20/50 (SMI) ¹	0,25/0,5			6-8
Kombination LAMA/LABA	Acclidium/ Formoterolfumarat-dihydrat	340 / 11,8 (DPI) ¹				12
	Indacaterol / Glycopyrronium	85/ 43(DPI) ¹				24
	Umeclidium/Vilanterol (als Trifenatat)	55/ 22 (DPI) ¹				24
	Tiotropium / Olodaterol	2,5 / 2,5 (SMI)				24
Inhalative Corticosteroide (ICS)	Beclometasondipropionat	100-250 (MDI) ²	400			
	Budesonid	184 (MDI) ¹ ; 200- 400 (DPI) ²	500-1000			
	Fluticasonpropionat	220 (MDI) ¹ / 250-500 (DPI) ²				

	Medikament	Dosier-Aerosol (MDI) / Pulverinhalator (DPI) / Soft Mist Inhaler (SMI) (µg)	Vernebler (mg/ml)	Tablette (mg)	Injektion (mg/ml)	Wirkdauer (h)
Kombination LABA/ICS	Beclometasondipropionat/ Formoterolfumaratdihydrat	84,6 / 5 (MDI) ¹				12
	Budesonid/ Formoterolhemifumarat	160-320 / 4,5-9 (DPI) ¹				12-24
	Salmeterol (Salmeterolxinafoat) /Fluticasonpropionat	47-92-/231 -460 (DPI) ¹				
	Fluticasonfuroat/ Vilanterol (als Trifenat)	92 - 184/ 22 (DPI) ¹				24
Systemische Corticosteroide (SCS) zu Exazerbationen	Prednisolon			1-50		
	Methylprednisolon			4-32		
Phosphodiesterase-4- Inhibitor	Roflumilast			0,5		24
Methylxanthine	Aminophyllin			200-600		bis zu 24
	Theophyllin			125-500	10 ml Injektionslösung enthalten: 200 mg Theophyllin 20	bis zu 24
1 aus dem Mundstück abgegebenen Menge / 2 Menge pro Hub oder Sprühstoß						

Tab. 8.: Einzeldosis und Wirkdauer der wesentlichen Medikamente bei der Behandlung der COPD

Bronchodilatoren bei COPD
<ol style="list-style-type: none"> 1) Inhalative Bronchodilatoren sind in der Dauertherapie die Basismedikamente zur Reduktion und Prävention von Symptomen 2) Kurz wirksame Bronchodilatoren (SABA, SAMA) verbessern FEV₁ und Symptomatik 3) Die Kombination von SABA und SAMA ist der jeweiligen Monotherapie bezüglich Besserung des FEV₁ und Linderung der Symptome überlegen 4) LABAs und LAMAs bessern signifikant Lungenfunktion, Dyspnoe, Gesundheitsstatus und senken die Exazerbationsraten 5) Kombinationen aus LABA /LAMA sind effektiver als die Monotherapie bezüglich Zunahme des FEV₁ und Verbesserungen von patientenzentrierten Endpunkten 6) Tiotropium steigert die Effekte der pneumologischen Rehabilitation auf die Zunahme der Belastbarkeit 7) Theophyllin ist ein schwacher Bronchodilatator mit mäßiger Symptomlinderung
Antiinflammatorisch wirksame Substanzen bei COPD
<ol style="list-style-type: none"> 1) Im Vergleich zu einer Monotherapie mit ICS oder LABA ist die Kombination aus ICS und LABA effektiver bezüglich Besserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit, des Gesundheitsstatus und der Reduktion von Exazerbationen bei mittelgradiger und schwerer COPD 2) Eine Dauerbehandlung mit ICS erhöht das Pneumonierisiko, insbesondere bei schwerer Erkrankung 3) Eine Tripletherapie aus ICS/LABA/LAMA verbessert im Vergleich zu ICS/LABA Lungenfunktion, Symptomatik und Gesundheitsstatus; außerdem werden im Vergleich zu ICS/LABA oder LAMA als Monotherapie Exazerbationen reduziert 4) Orale Corticosteroide zeigen in der Langzeitbehandlung zahlreiche unerwünschte Effekte ohne Nutzen 5) Ein PDE4-Inhibitor führt bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer / sehr schwerer COPD und Exazerbationen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und einer Reduktion mittelgradiger und schwerer Exazerbationen

Tab. 9: Aussagen zum Einsatz von Brochodilatoren und antiinflammatorisch wirksamer Substanzen in der Therapie der COPD (modifiziert nach GOLD 2017)[3].

5.8 Stufentherapie

Die Empfehlungen für die Initiierung und Eskalation bzw. Deeskalation der Therapie richten sich nach dem Ausmaß der Symptomatik und der Exazerbationsanamnese (siehe Abbildung 4).

Gruppe A

Patienten mit relativ geringer Symptomatik (z.B. mit einem CAT < 10) sowie maximal einer Exazerbation im Vorjahr, die nicht zu einer stationären Behandlung geführt hat, sollten initial mit einem kurz- oder langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Bei symptomatischer Besserung sollte die Behandlung fortgeführt werden. Alternativ können asymptomatische Patienten zunächst nur beobachtet werden und ohne medikamentöse Behandlung bleiben.

Gruppe B

Patienten mit deutlicher Symptomatik (z.B. CAT \geq 10) und höchstens 1 Exazerbation im Vorjahr, die nicht zu einer stationären Behandlung geführt hat, sollen mit einem langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Dabei können nach individuellen Gesichtspunkten LABAs oder LAMAs eingesetzt werden. Studien, die eindeutig die klinische Überlegenheit einer Klasse gegenüber der anderen belegen, existieren nicht. Bei Patienten mit schwerer Symptomatik kann die Therapie mit 2 Bronchodilatoren aus den unterschiedlichen Klassen initiiert werden. Wenn es unter Monotherapie zu keiner relevanten klinischen Besserung kommt, sollen ebenfalls 2 Bronchodilatoren aus den unterschiedlichen Klassen verwendet werden [188].

Wenn das Hinzufügen eines zweiten Bronchodilatators die Symptome nicht verbessert, kann die Behandlung auf einen Bronchodilatator deeskaliert werden. Es ist zu beachten, dass in dieser Patientengruppe häufig Komorbiditäten zur Symptomatik beitragen, so dass hier eine entsprechende Diagnostik und ggf. Behandlung der Komorbiditäten erfolgen soll [189,190].

Gruppe C und D

Bei bisher unbehandelten Patienten mit mehr als einer Exazerbation im letzten Jahr, oder einer Exazerbation, die zu einer stationären Behandlung geführt hat, sollte die Therapie mit einem LAMA begonnen werden, da in 2 Studien bezüglich Exazerbationsprävention gegenüber LABAs eine Überlegenheit gezeigt werden konnte [80,81]. Sollte es unter der Monotherapie mit einem LAMA zu weiteren Exazerbationen kommen, sollte ein LABA hinzugefügt werden.

Bei Patienten mit erheblicher Symptomatik (z.B. CAT \geq 10) (Gruppe D) sollte gleich mit einer dualen Bronchodilatation mit LAMA + LABA begonnen werden. Nach gegenwärtigem Wissensstand sollte ein ICS dann bereits in der Initialtherapie zum Einsatz kommen, wenn Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente vorliegen (Asthma-COPD-Overlap = ACO). Auch erhöhte Eosinophilenzahlen in Blut und/oder Sputum könnten ein Indikator für einen sinnvollen Einsatz von ICS sein.

Kommt es unter der Vorbehandlung mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) zu weiteren Exazerbationen sind zwei alternative Behandlungspfade zu erwägen: a) Die Eskalation zu einer Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS oder b) ein Wechsel zur Kombinationstherapie mit LABA/ICS (Abbildung 4).

Zu a)

Bisher sind keine Studien publiziert worden, die einen Vorteil der Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS gegenüber der Therapie mit LAMA/LABA bzgl. der Exazerbationsprophylaxe belegen. Solche Studien wurden aber durchgeführt und ihre Ergebnisse werden in naher Zukunft erwartet. Sollte es unter der Triple-Therapie zu weiteren Exazerbationen kommen, soll das Absetzen des ICS erwogen werden.

Zu b)

Die initiale Behandlung mit LABA/ICS kann erwogen werden, wenn Patienten Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bieten, da für Patienten mit einer derartigen Konstellation von GINA und GOLD der Einsatz eines ICS empfohlen wird. Hingegen hat ein Vergleich der Therapie mit LAMA/LABA gegenüber der Therapie mit LABA/ICS bei Patienten mit COPD ohne Asthmakomponente eine bessere Prävention von Exazerbationen für die LAMA/LABA Behandlung ergeben [121]. Kommt es unter der Therapie mit LABA/ICS zu weiteren Exazerbationen, kann das Hinzufügen eines LAMAs einer Reduktion der Exazerbationen bewirken [149].

Als weitere Option zur Vermeidung von Exazerbationen kann bei Patienten mit einem FEV₁ < 50% des Solls und chronischer Bronchitis Roflumilast in Betracht gezogen werden [155], insbesondere wenn diese im vergangenen Jahr häufige Exazerbationen erlitten haben oder wegen einer Exazerbation stationär behandelt werden mussten [191].

Wie im Kapitel 3 beschrieben kann die Exazerbationsfrequenz auch durch eine Langzeittherapie mit Makroliden verringert werden. Aufgrund der Gefahr von Resistenzentwicklung, unerwünschter Effekte mit Beeinträchtigung z.B. des Gehöres und fehlenden Langzeitergebnissen über 1 Jahr hinaus, kann diese Therapie derzeit nicht generell empfohlen werden.

Medikamentöse Dauertherapie der COPD	
Symptome - Ausmaß der Lungenfunktions-einschränkungen berücksichtigen	<i>Medikamentöse Therapie</i>
Wenig (z. B. CAT < 10) GOLD Gruppe A	- Keine - SABA + SAMA (initial) - LABA oder LAMA
Viel (z. B. CAT ≥ 10) GOLD Gruppe B	- LABA oder LAMA - LABA + LAMA
Exazerbationen > 1 oder Exazerbation mit Hospitalisierung GOLD Gruppen C und D	
Nicht vorbehandelt	LAMA oder LAMA + LABA
Vorbehandelt	LAMA + LABA
Eskalation/Wechsel	
	± Roflumilast (Phänotyp chronische Bronchitis)

Abb. 4: Stufentherapie bei COPD.

6.0 Nichtmedikamentöse Massnahmen

- S5 Die Vermeidung inhalativer Noxen, insbesondere des Tabakrauchens [192], ist vorrangiges Ziel, um die Entwicklung zu verhindern und/oder die Progression der COPD zu vermindern.
- S6 Eine begleitende Pharmakotherapie und eine Nikotinersatztherapie steigern die langzeitigen Abstinenzraten der Raucherentwöhnung.
- S7 Effizienz, Risiken und Sicherheit der E-Zigaretten als Hilfe bei der Raucherentwöhnung sind gegenwärtig nicht geklärt.
- S8 Die Schutzimpfung gegen Influenza senkt die durch Influenza bedingten tiefen Atemwegsinfektionen.
- S9 Die Schutzimpfungen gegen Pneumokokken senken invasive Pneumokokken-Infektionen.

- S10 Die pneumologische Rehabilitation bessert Symptomatik, Lebensqualität sowie die körperlichen und emotionalen Fähigkeiten der Alltagsbewältigung.
- S11 Die Therapie der chronischen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz besteht in der Langzeit-Sauerstofftherapie (Ruhe-PaO₂ ≤ 55 mmHg oder PaO₂ 55 bis 60 mmHg bei Cor pulmonale/Polyglobulie).
- E21 Bei Patienten mit stabiler COPD und moderater (SO₂ ≥ 90%) Entsättigung in Ruhe oder unter Belastung sollte die Langzeit-Sauerstofftherapie nicht routinemäßig, sondern individuell in Abhängigkeit vom evaluierten O₂-Bedarf des Patienten verordnet werden.
- E22 Eine chronische hyperkapnische respiratorische Insuffizienz sollte primär mittels Langzeit-NIV behandelt werden. Indikationskriterien sind entweder die chronische Tageshyperkapnie (PaCO₂ ≥ 50 mmHg), die nächtliche Hyperkapnie (PaCO₂ ≥ 55 mmHg), der nächtliche Anstieg des PCO₂ um ≥ 10 mmHg, eine persistierende Hyperkapnie (PaCO₂ ≥ 45 mmHg mindestens 2 Wochen nach Beendigung einer Akutbeatmung im Rahmen einer Akutexazerbation) oder die Fortsetzung der NIV im Rahmen des Weanings.
- E23 Bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem und ausgeprägter Symptomatik soll nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen in ausgewählten Fällen eine endoskopische Lungenvolumenreduktion erwogen werden.
- E24 Patienten mit weit fortgeschrittener COPD sollen einer palliativen Therapie zugeführt werden.

Die nichtmedikamentösen Therapie Optionen unterteilen sich in Prävention, nichtmedikamentöse Behandlung und apparative/operative Behandlung (siehe Tabelle 10)

Prävention	Nichtmedikamentöse Behandlung	Apparative / operative Behandlung
Raucherentwöhnung	Körperliches Training	Langzeitsauerstoff-therapie
Schutzimpfungen	Patientenschulung	Nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatzhygiene	Physiotherapeutische Atemtherapie	Lungenvolumenreduktion
	Ernährungsberatung	Lungentransplantation

Tab. 10: Therapieoptionen bei COPD.

6.1 Prävention

6.1.1 Raucherentwöhnung

Die Tabakentwöhnung ist die wirksamste und kosteneffektivste Einzelmaßnahme, um die Entstehung der COPD zu verhindern und die Progression der Krankheit zu verlangsamen. Durch eine Kombination aus verhaltenstherapeutischen Maßnahmen und einer begleitenden Pharmakotherapie mit Nikotinersatzstoffen und/oder Vareniclin bzw. Bupropion können langzeitige Abstinenzraten von 25% und mehr erreicht werden [58,192].

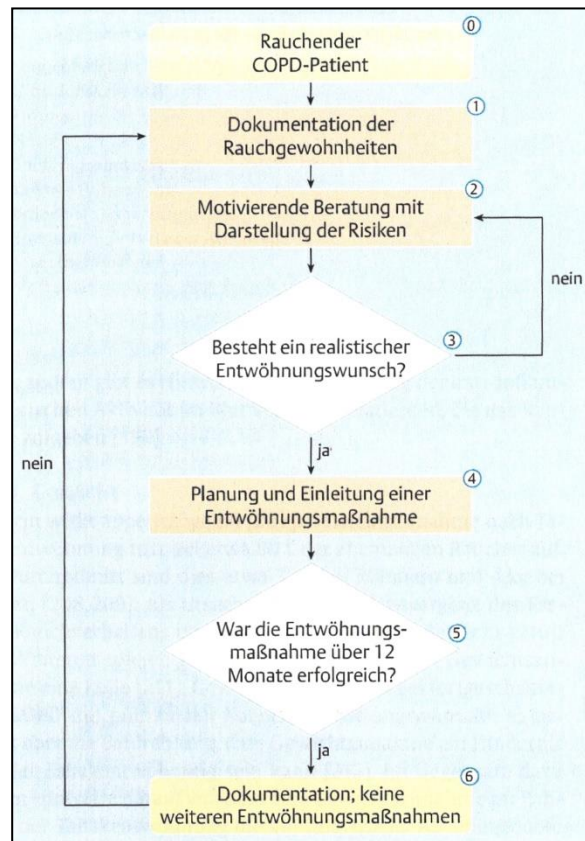


Abb. 5: Management rauchender COPD-Patienten [193]

6.1.1.1 Medikamentöse Unterstützung der Tabakentwöhnung

Die Ergänzung psychosozialer Behandlungsformen durch eine medikamentöse Unterstützung erhöht die Abstinenzraten bei Patienten mit COPD [194]. Im Vergleich zu Placebo lag die Rate der entwöhnten Raucher bei Vareniclin am höchsten, gefolgt von Bupropion und der Nikotinersatztherapie. Durch Kombination von Vareniclin und Nikotinersatzstoffen kann die Entwöhnungsrate nochmals erhöht werden, so dass Kombinationstherapien aus einer Nikotinersatztherapie mit Vareniclin oder Bupropion erfolgversprechend sind [194].

Nikotinersatztherapie

Die Nikotinersatztherapie zielt auf eine Milderung der Entzugssymptomatik und des Rauchverlangens durch eine vorübergehende, gesteuerte Nikotingabe über ein schadstoffreies Trägermedium. Die verfügbaren Nikotinersatzprodukte sind apothekenpflichtig. Die höchste Effektivität wird für die Applikation von Nikotinnasenspray angegeben. Zur Nikotinersatztherapie bei Patienten mit COPD liegen insbesondere für das Kaugummi gute Erfahrungen vor. Bei identischem Wirkstoff ist davon auszugehen, dass auch die anderen Applikationsformen (Nikotinpflaster, Nikotinnasenspray, Tabletten) bei COPD-Patienten gut wirksam sind.

Am schnellsten wirkt das Nikotinnasenspray, es kann daher am besten akute Entzugssymptome kupieren. Während das Nikotinpflaster eine langanhaltende, weitgehend konstante Nikotinfreigabe bewirkt, kommt es beim Nikotinkaugummi und bei den Nikotintabletten nach wenigen Minuten zu einer stärkeren, allerdings auch deutlich kürzeren Nikotinfreigabe. Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften ist es insbesondere bei starker Nikotinabhängigkeit sinnvoll, Pflaster und Kaugummi / Tabletten bzw. Nasenspray zu kombinieren. Kontraindiziert sind Nikotinersatzstoffe nach kürzlich

durchgemachtem Herzinfarkt, bei instabiler Angina pectoris, schwerer Arrhythmie oder nach kürzlich erlittenem Schlaganfall. Daher sollte eine Nikotinersatztherapie frühestens nach mehr als 2 Wochen nach Auftreten eines dieser kardiovaskulären Ereignisse begonnen werden [195].

Alle Nikotinersatztherapeutika weisen eine gute Verträglichkeit bei einzelnen applikationsspezifischen Nebenwirkungen auf (Pflaster: Hautirritationen, Pflasterallergien; Kaugummi und Tablette: Reizung der Mundschleimhaut, Zunge, Rachen, Speiseröhre und Magen in Form von brennenden Schmerzen, Ulzerationen und Schluckauf; Nasenspray: Reizung der Nasenschleimhaut in Form von Brennen, Schmerzen, Atrophie) [193].

E-Zigaretten

Zur derzeit kontrovers diskutierten Frage zur potentiellen Rolle der E-Zigaretten in der Raucherentwöhnung zeigen die bisherigen Analysen eine geringe bzw. sehr geringe Evidenz für eine Eignung der E-Zigaretten in der Tabakentwöhnung [196]. Aussagen zur Eignung von E-Zigaretten für die Tabakentwöhnung sind nicht im Entferntesten so valide wie diejenigen für qualitätsgesicherte multimodale Entwöhnungsprogramme [197]. Entwöhnungswillige Raucher sollten daher stets auf diese Programme hingewiesen werden.

Bupropion

Die mittlere Entwöhnungsrate nach 12 Monaten liegt in den meisten Studien bei etwa 24%, gegenüber der alleinigen Nikotinersatztherapie ist die Kombination aus Bupropion und Nikotinersatztherapie effektiver [194]. Unter Bupropion können Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Schwindel und Mundtrockenheit auftreten. Das Risiko für epileptische Anfälle ist erhöht. Vor Beginn einer Behandlung mit Bupropion sollten daher Risiken für ein epileptisches Ereignis, schwere körperliche Erkrankungen sowie eine psychische Instabilität ausgeschlossen werden.

Vareniclin

Vareniclin ist ein partieller Nikotin-Agonist am $\alpha 4\beta 2$ -Nikotin-Rezeptor. Seine Wirksamkeit wurde auch für Patienten mit COPD mit einer deutlich höheren Rate entwöhnter Patienten als bei der Behandlung mit Placebo belegt [194,198]. Die Behandlung sieht eine einwöchige Aufdosierungsphase mit einer Zieldosis von zweimal 1 mg pro Tag bei gleichzeitiger Fortsetzung des Zigarettenkonsums vor. Nach dem Rauchstopp am Ende der ersten Woche sollte die Medikation für 12 bis 24 Wochen fortgesetzt werden. Vareniclin ist bei Patienten mit COPD die effektivste medikamentöse Einzelmaßnahme in der Raucherentwöhnung. Als unerwünschte Effekte werden Schwindel, Übelkeit, lebhafte Träume, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schlaflosigkeit und Flatulenz genannt. Die Behandlung ist nebenwirkungsarm. Gefahren für Patienten mit schweren psychischen oder kardiovaskulären Erkrankungen können nicht ausgeschlossen werden, so dass Vareniclin für diese Patienten zunächst nicht empfohlen wird.

6.1.1.2 Notwendige Strukturen für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung

Voraussetzung einer effektiven Tabakentwöhnung ist ein abgestuftes und koordiniertes Vorgehen in den unterschiedlichen Versorgungsebenen. Die Tabakanamnese und das zur Entwöhnung motivierende Gespräch sollten von allen an der Therapie der COPD beteiligten Ärzten durchgeführt werden. Zusätzlich sind Entwöhnungsprogramme mit medikamentöser und psychosozialer Unterstützung anzubieten [193]. Eine kurze Beratung zur Tabakentwöhnung kann bei Rauchern bereits

zur Entwöhnungsraten von 5-10% führen [199]. Es besteht eine starke Beziehung zwischen Intensität der Beratung und dem Entwöhnungserfolg [200,201].

Die Erfolgsrate der Tabakentwöhnung steigt, wenn die entsprechenden personellen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sind. Hierzu ist eine flächendeckende Basisversorgung im ambulanten Bereich durch Schulung der behandelnden Ärzte erforderlich. Die Angebote zur Entwöhnung mittels zertifizierter Programme in spezialisierten Praxen sind zu erhöhen. Schließlich bedarf es professioneller Entwöhnungsprogramme in Akutkrankenhäusern und Rehabilitations-Einrichtungen, in denen COPD-Patienten behandelt werden. Die Ergebnisse der Lung Health Studie zeigen, dass bei Patienten mit leichtgradiger COPD über einen Zeitraum von fünf Jahren mit repetitiven Entwöhnungsprogrammen Entwöhnungsraten von 37% mit den Ergebnissen einer geringeren Sterblichkeit und einem langsameren Verlust an Lungenfunktion zu erzielen sind [58,192]. Um diese Erfolge zu erreichen, sind allerdings auch angemessene Kostenerstattungen für die medizinischen Leistungen und die Pharmakotherapie erforderlich [202,203].

6.1.2 Prophylaxe von arbeitsplatzbezogenen Schadstoffexpositionen

Berufstätige COPD-Patienten sollten am Arbeitsplatz von inhalativen Noxen unter Einschluss des Passivrauchens geschützt werden [204,205].

6.1.3 Schutzimpfungen

6.1.3.1 Influenza-Schutzimpfung

Die Influenza-Schutzimpfung sollte jährlich bei allen Patienten mit COPD mit der jeweils aktuellen Vakzine durchgeführt werden [206]. Vakzinen mit inaktivierten Viren werden empfohlen [207], die bei älteren Patienten effektiver sind als bei jüngeren [208]. Nach einem Cochrane Review konnte bei COPD-Patienten eine signifikante Reduktion einer Influenza induzierten Exazerbation bei sechs der analysierten Studien in den ersten 3-4 Wochen nach der Impfung nachgewiesen werden [209]. Außerdem wird das Risiko, an einer ischämischen Herzkrankheit zu erkranken, insbesondere bei älteren COPD Patienten reduziert [210]. Das Problem der derzeit verfügbaren Impfstoffe ist die rasch nachlassende Immunogenität nach der Impfung [211]. Hieraus folgt, dass die derzeit verfügbaren Influenza Impfstoffe in jedem Jahr so spät wie möglich im November verabreicht werden sollten, da sich die saisonalen Epidemien nicht vor Januar des nachfolgenden Jahres manifestieren.

6.1.3.2 Pneumokokken-Schutzimpfung

Die STIKO empfiehlt eine Indikationsimpfung gegen Pneumokokken bei allen bronchopulmonalen Erkrankungen, ausdrücklich auch der COPD [212-214]. Als Vakzine empfiehlt die STIKO die Gabe des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs (PSV23) sowie eine Wiederholungsimpfung nach frühestens 6 Jahren. Damit steht die STIKO-Empfehlung im Gegensatz zur Empfehlung der deutschsprachigen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [215] sowie der europäischen Leitlinie [216], die den 13-valenten konjugierten Impfstoff (PCV13) vorzieht. Die amerikanische ACIP-Empfehlung sieht eine Impfung mit PCV13 vor, anschließend innerhalb von 1 Jahr eine zusätzliche Impfung mit PSV23 [217].

Über die bessere Wirksamkeit der konjugierten Vakzine kann kein Zweifel bestehen. Der Beleg der 45%igen Reduktion der Rate an Pneumokokken-Pneumonien sowie der 90%igen Reduktion der Rate an invasiven Pneumokokken-Infektionen durch Impferotypen wurde in einer großen populationsbasierten Studie erbracht [218].

Zweifel hegt die STIKO an der Effektivität der Impfung von Erwachsenen durch Eradikation der Impferotypen im Rahmen der längerfristigen Anwendung der PCV13-Kinderimpfung [214]. Die bisherigen Daten aus dem Referenzzentrum für Pneumokokken und von CAPNETZ sowie auch britische Daten stützen jedoch die Sicht, dass ein relevanter Teil der PCV13-Serotypen (vor allem die Nicht-PCV7-Serotypen) nicht in gleicher Weise der Eradikation unterliegen wie die PCV7-Serotypen [219-221].

Über die korrekte Deutung der epidemiologischen Entwicklung werden die kommenden Monate und Jahre unterrichten [222]. Neueste Daten des Referenzzentrums für Pneumokokken in Deutschland von 2016/2017 bestätigen, dass die Nicht-PCV7-Serotypen der PCV13-Impfung nicht in gleichem Maße der Herdimmunität unterliegen wie die PCV-7-Serotypen [223]. Somit wäre die „Coverage“ der PCV13-Impfung aktuell unvermindert um die 30%. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass eine Reduktion des Pneumonierisikos durch PSV23 nicht belegt ist, vielmehr ist lediglich eine Reduktion der invasiven Pneumokokken-Infektionen wahrscheinlich. Ein Effekt der Impfung auf die Exazerbationsrate besteht nicht. Bei besonders gefährdeten Risikopatienten sollte eine sequentielle Impfung mit beiden Vakzinen angestrebt werden.

Laut Österreichischen Impfplan 2017 wird die Impfung für Erwachsene ab dem vollendeten 50. Lebensjahr empfohlen, da das Risiko für schwere Pneumokokkenerkrankungen ab diesem Alter deutlich ansteigt. Zusätzlich erhöht sich das Risiko auch bei Personen, die keine sonstigen Risiken haben, wenn sie rauchen oder Alkoholabusus betreiben. Für Personen aller Altersgruppen mit erhöhtem Risiko ist die Impfung besonders dringend empfohlen. Die Impfung soll für Personen ohne vorangegangene Pneumokokkenimpfung ab dem vollendeten 50. Lebensjahr zuerst mit dem 13-valenten konjugierten Impfstoff (PCV13) und nach ≥ 1 Jahr mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PSV23) durchgeführt werden. Für Erwachsene, ab dem vollendeten 50. Lebensjahr, die bereits mit PSV23 angeimpft sind, wird nach ≥ 1 Jahr eine Impfung mit dem konjugierten Impfstoff (PCV13) empfohlen (Österreichischer Impfplan 2017, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen).

6.2 Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen

6.2.1 Pneumologische Rehabilitation

Die pneumologische Rehabilitation wird als eine umfassende Intervention definiert, die nach einer sorgfältigen Einschätzung des Gesundheitsstatus eine am Patienten individuell ausgerichtete Behandlung mit körperlichem Training, Schulung mit Verhaltensänderung und dem Erlernen von Maßnahmen der Selbstbehandlung einschließt, um die physische und psychische Verfassung des Patienten mit einer chronischen Lungenkrankheit zu verbessern und die Adhärenz zu gesundheitsfördernden Maßnahmen zu verbessern [224].

Wesentliche Ziele der pneumologischen Rehabilitation sind die Linderung der Beschwerden, die Verbesserung der Lebensqualität und die Verbesserung der physischen und psychischen Alltagsbewältigung [225,226]. Neben den Einschränkungen der pulmonalen Funktion sind im Fokus der pneumologischen Rehabilitation die Rekonditionierung der körperlichen Belastbarkeit, die Bewältigung der sozialen Isolation, die Behandlung psychischer Störungen, insbesondere der Depression, des Muskelschwundes und des Gewichtsverlustes. Komponenten der pneumologischen Rehabilitation sind:

- Optimierung der Pharmakotherapie
- Tabakentwöhnung
- Körperliches Training

- Patientenschulung
- Atemphysiotherapie
- Ergotherapie
- Ernährungsberatung
- Hilfsmittelversorgung
- Soziale Betreuung
- Psychosoziale Beratung und Therapie.

Mittels pneumologischer Rehabilitation können Belastbarkeit, maximale Sauerstoffaufnahme und Ausdauer gesteigert werden [227]. Die positiven Effekte der Rehabilitation können sowohl im Bereich der stationären wie der ambulanten Rehabilitation als auch durch wohnortnahe (häusliche) Rehabilitationsangebote erreicht werden [227,228]. Die Verfügbarkeit und Kosten bestimmen die Auswahl des Rehabilitationsortes, wobei zur Verstetigung der Effekte wohnortnahe Angebote notwendig sind. Die positiven Effekte der pneumologischen Rehabilitation sind in der Tabelle 11 zusammengefasst [229-232]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine gesteigerte Belastbarkeit nach der Rehabilitation nicht zwingend zu einer gesteigerten Aktivität im Alltag führt [233]. Die minimale Dauer effektiver Rehabilitationsprogramme sollte mindestens drei, besser sechs Wochen betragen [234-236]. Bisher konnte kein überzeugendes Konzept zur Verstetigung der Rehabilitationseffekte entwickelt werden. Vielfach wird strukturierte Bewegung, z.B. Spaziergehen über täglich 20-30 Minuten, empfohlen. Hierzu fehlen Belege. Auf der anderen Seite sind die Effekte körperlicher Aktivität [237,238] auf Lebensqualität und Lebenserwartung von COPD-Patienten so eindeutig, dass derartige Empfehlungen sinnvoll sind.

Auswahl der Patienten zur pneumologischen Rehabilitation

Wesentlich für den Erfolg der pneumologischen Rehabilitation ist der motivierte Patient. Indiziert sind Rehabilitationsprogramme für alle Patienten, die sich durch ihre COPD beeinträchtigt fühlen. Dies gilt auch bei Patienten, die mit einer Langzeit-Sauerstofftherapie behandelt werden [239,240]. Für Patienten nach akuten Exazerbationen ist die pneumologische Rehabilitation ebenso indiziert, da sie zu einer Reduktion von Krankenhausaufnahmen und der Sterblichkeit dieser Patienten führt [231]. Obwohl Raucher weniger häufig Rehabilitationsprogramme vollständig absolvieren [241], profitieren auch sie von der Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm, insbesondere dann, wenn sie an Entwöhnungsprogrammen teilnehmen.

Generell besteht eine Indikation zur Rehabilitation, wenn trotz adäquater Krankenbehandlung körperliche oder psychosoziale Krankheitsfolgen [242] persistieren, welche alltagsrelevante Aktivitäten und die Teilnahme am normalen, privaten, öffentlichen oder beruflichen Leben behindern [243]. Wichtige spezielle Indikationen sind z.B.:

- Alltagsrelevante, persistierende COPD-Symptome [244],
- Gefährdung der Erwerbsfähigkeit [245,246],
- drohende Pflegebedürftigkeit [247],
- altersrelevante psychosoziale Krankheitsfolgen (Depressionen, Angst, Rückzugstendenz),
- Notwendigkeit von rehaspezifischen, nicht medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Umfang erfolgen können, z.B. körperliches Training, Physiotherapie, Patientenschulung und psychosoziale Hilfen.

Nutzen
Gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit
Abnahme der Atemnot
Steigerung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten
Abnahme von COPD assoziierter Angst und Depression
Verbesserung der Funktion der Arme durch Training von Kraft und Ausdauer der oberen Extremität
Persistenz der Trainingseffekte über die Trainingsperiode hinaus
Verbesserung der Prognose
Positive Effekte des Atemmuskeltrainings, insbesondere mit allgemeinem körperlichem Training
Bessere Erholung nach exazerbationsbedingtem Krankenhausaufenthalt

Tab. 11: Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit COPD.

6.2.2 Körperliches Training

Körperliches Training wird in einer Frequenz von einmal pro Woche bis täglich, in einer Dauer von 10-90 Minuten pro Sitzung und in einer Intensität von 50% bis zur maximal tolerierten Sauerstoffaufnahme durchgeführt [248]. Die optimale Dauer von Trainingsprogrammen konnte durch randomisiert kontrollierte Studien bisher nicht ermittelt werden. In den meisten Untersuchungen lagen die Trainingseffekte bei mehr als 28 Trainingseinheiten höher als bei kürzeren Perioden [249]. Die Dauer stationär durchgeführter Trainingsprogramme liegt in der Regel bei drei Wochen, international üblich sind Trainingsperioden von vier bis zu zehn Wochen mit besseren Effekten für länger andauernde Trainingsprogramme [230].

Wesentliche Komponenten des körperlichen Trainings sind Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit und Koordination. Beim Ausdauertraining wird eine Belastung von 60-80% der symptomlimitierten Maximalbelastung empfohlen. Das Ausdauertraining kann kontinuierlich oder als Intervalltraining mit kürzeren Einheiten einer intensiveren Belastung und intermittierenden Pausen durchgeführt werden. Dieses empfiehlt sich insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten und schwerer funktioneller Beeinträchtigung durch die COPD [250,251]. Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung können Gehhilfen [252] und die Gabe von Sauerstoff die Gehstrecke verbessern und die Atemnot lindern. Experimentell sind die Ansätze mit Einsatz einer Heliumsauerstoffatmung [253] oder die Entlastung der Atemmuskulatur während des körperlichen Trainings.

Obwohl keine randomisierten klinischen Studienergebnisse für den routinemäßigen Einsatz eines speziellen Trainings der Armmuskulatur sprechen, kann insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten, die ein Training der gesamten Muskulatur stark einschränken, oder bei Patienten mit ausgeprägter Atemmuskelschwäche ein isoliertes Training der Armmuskulatur empfohlen werden [254]. Im Rahmen einer intensiven pneumologischen Rehabilitation kann ein Training der Inspirationsmuskulatur zusätzlich positive Effekte erbringen [255-257].

Wesentlich ist die Fortsetzung der Trainingstherapie nach Beendigung intensiver stationärer Rehabilitationsprogramme im ambulanten Bereich, etwa durch Heimtraining (Treppensteigen, Gehtraining) in Verbindung mit der Teilnahme an ambulanten Lungensportgruppen [258]. Das

Trainingsprogramm sowie die Überwachung des körperlichen Trainings bei COPD-Patienten soll in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gestaltet werden [259].

6.2.3 Vibrationstraining

In zwei randomisiert kontrollierten Studien konnte eine signifikante Zunahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei COPD-Patienten festgestellt werden, die im Rahmen einer pneumologischen Rehabilitation ein Vibrationstraining des ganzen Körpers erhielten [260,261].

6.2.4 Patientenschulung

Die Patientenschulung ist ein wichtiges Therapieelement für alle Schweregrade der Erkrankung, da sie zu einer Steigerung der Effizienz des Managements wesentlich beiträgt. Jeder Patient mit COPD sollte Zugang zu einem strukturierten, evaluierten und zielgruppenspezifischen Schulungsprogramm erhalten und ärztlicherseits regelhaft zur Teilnahme an der Schulung motiviert werden. Nachschulungen sind nach spätestens zwei Jahren sinnvoll.

Der Stellenwert der alleinigen Patientenschulung im Management der COPD ist bisher nicht abschließend durch randomisiert kontrollierte Studien belegt. Für Patienten mit leichter bis schwererer COPD konnte gezeigt werden, dass mit einem ambulanten strukturierten Schulungsprogramm im Vergleich zu Kontrollgruppe die Inhalationstechnik gebessert, die Selbstkontrolle der Erkrankung gesteigert, die Zahl akuter Exazerbationen reduziert und bei Steigerung der Lebensqualität die Kosten vermindert werden [262,263]. In einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie führten strukturierte Patientenschulungen im Rahmen eines umfassenden Selbstmanagementtrainings mit individuellen Anweisungen zur Behandlung von Exazerbationen und zum körperlichen Training unter Einsatz telefonischer Nachsorge innerhalb eines Jahres zu einer signifikanten Reduktion von Krankenhausaufenthalten und Notfallbehandlungen [264]. Dieser Effekt war auch nach zwei Jahren noch nachweisbar [265].

Zu den wesentlichen Inhalten der Patientenschulung gehören Information über Risikofaktoren und deren Reduktion bzw. Elimination, insbesondere der Hinweis auf die Wichtigkeit der Raucherentwöhnung. Für alle Schweregrade sind das Monitoring von Symptomen, die schweregradabhängige Selbstmedikation, die Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen und Bronchialinfekten neben korrekter Inhalationstechnik und Wissensvermittlung über die COPD sowie atemerleichternde Körperstellungen wichtige Lehrinhalte. Für Patienten mit sehr schwerer COPD kommen Informationen über Komplikationen, Komorbidität, die apparative Therapie mittels Langzeitsauerstoff sowie intermittierende Selbstbeatmung als zusätzliche Lehrinhalte in Betracht. Die Raucherentwöhnung kann während einer pneumologischen Rehabilitation in ein multimodales Schulungsprogramm integriert werden; in ambulanten Programmen sollte sie wegen ihres erheblichen Zeitaufwandes separat von anderen Schulungsprogrammelementen durchgeführt werden, um die positiven Effekte der Gruppeninteraktion nicht durch eine zu lang terminierte Schulung mit der Schwierigkeit des Einhaltens gemeinsamer Termine aller Schulungsteilnehmer zu gefährden. Patienten mit schwerer COPD und ihre Angehörigen wünschen häufig eine Diskussion über die Versorgung in der letzten Lebensphase. Einfache strukturierte Programme können aus Patientenperspektive hilfreich sein [266]. Patienten mit lebensbedrohlicher Erkrankung sollten über die Krankheitsfolgen unter Einschluss der Möglichkeiten und Folgen intensivmedizinischer Behandlungsmaßnahmen unter Einbeziehung ihrer Familienmitglieder informiert werden [267].

6.2.5 Physiotherapeutische Atemtherapie

Hauptziele der physiotherapeutischen Atemtherapie sind eine Linderung der Dyspnoe in Ruhe und unter körperlicher Belastung, eine Verbesserung von Sekretmobilisation und Sekretelimination sowie eine Abnahme des Hustens. Die physiotherapeutische Atemtherapie wird bei COPD-Patienten zur Reduktion der Atemarbeit, zum effektiveren Einsatz der Atemmuskulatur, zur Verbesserung der Sekretelimination und der Thoraxbeweglichkeit und damit auch zur Verbesserung des Gasaustausches eingesetzt. Eine Übersicht zu Indikationen, therapeutischen Zielen, Techniken und wahrscheinlichen Wirkungsmechanismen verschiedener physiotherapeutischer Ansätze bei Patienten mit COPD sind in den Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie niedergelegt [268].

Randomisierte, kontrollierte Studien zum Stellenwert der physiotherapeutischen Atemtherapie oder zum Nutzen der einzelnen physiotherapeutischen Atemtechniken in der Behandlung der COPD sind in sehr geringem Maße verfügbar. Randomisierte Studien [269,270], eine systematische Übersicht [271], sowie eine Evaluation der Evidenz aus systematischen Übersichten [272] zeigen positive Effekte von Atemtechniken, insbesondere der dosierten Lippenbremse, aber auch von einem Training der Zwerchfellatmung, das in Übereinstimmung mit den BTS-Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie Patienten mit COPD von Atemtechniken profitieren. Weniger gut belegt sind atemerleichternde Körperpositionen wie das Sitzen mit nach vorne geneigtem Oberkörper, die Fixation des Schultergürtels oder Relaxationsübungen, die bei COPD-Patienten mit Angst und ausgeprägter Dyspnoe zur Reduktion von Dyspnoe und der Atemfrequenz führen können. Auch für die manuelle Kompression von Thorax und Abdomen beim Husten, die bei COPD-Patienten mit Atemmuskelschwäche indiziert sein kann, liegt keine hinreichende Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien vor.

6.2.6 Hilfsmittel zur Sekretelimination

Bei ausgewählten Patienten mit Sekretretention und viskösem Sekret kann im Rahmen von Exazerbationen die Atemphysiotherapie mit PEP-Masken zu einer besseren Sekretelimination beitragen [240]. Randomisierte, kontrollierte Studien zum Stellenwert von Hilfsmitteln mit und ohne Oszillation zur Sekretelimination liegen nicht vor. Handliche Geräte (Strohalmstück, VRP1-Flutter, RC-Cornet, acapella, Choice, Pari-PEP-System, PEP-Maske) mit deren Hilfe ein positiver expiratorischer Druck (PEP) aufgebaut wird, sind potentiell auf der einen Seite in der Lage, Bronchialverschlüsse durch Instabilität der Bronchialwände zu verhindern oder zumindest zu verringern, auf der anderen Seite durch den Überdruck und die nachfolgende Erweiterung der Bronchien Sekret von den Bronchialwänden zu lösen, das mittels Huffing aus dem Bronchialbaum entfernt werden kann. Aus Studien mit geringer Teilnehmerzahl gibt es Hinweise darauf, dass der VRP1-Flutter effektiv ist [273,274]. Das RC-Cornet hat gegenüber dem VRP1-Flutter den Vorteil, dass es unabhängig von der Schwerkraft ist und somit in jeder Körperlage eingesetzt werden kann. Zeitsparend lässt sich die Anwendung dieser Hilfsmittel mit Inhalationen, Drainagelagerungen und weiteren physiotherapeutischen Techniken kombinieren.

6.2.7 Ernährung

Übergewicht und Untergewicht beeinflussen Symptomatik und Prognose von Patienten mit COPD. BMI-Werte zwischen 20 und 25 kg/m² kennzeichnen den Normbereich des Patienten mit COPD. Bei übergewichtigen Patienten führt eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme des Energiebedarfs bei körperlicher Belastung sowie zu einer Besserung der Atemmechanik und damit zu einer leichteren

Bewältigung der im Alltag anfallenden körperlichen Aktivitäten. Diäten zur Gewichtsreduktion können mit einer Beschränkung der täglichen Kalorienaufnahme auf 1200-1500 Kalorien erfolgreich durchgeführt werden. Bei untergewichtigen Patienten oder Patienten mit einer Gewichtsabnahme um mehr als 10% in den letzten sechs Monaten oder mehr als 5% im letzten Monat besteht das Ziel der Ernährungstherapie darin, mittels oraler Nährstoffzufuhr, ggf. Ernährungssupplementierung, eine Gewichtszunahme zu erreichen. Die optimale Anzahl der zugeführten Kalorien sowie die Dauer der Ernährungstherapie sind nicht eindeutig etabliert [275]. Durch die Supplementierung der Ernährung können eine Gewichtszunahme mit Verbesserung der Kraft der Atemmuskeln und Besserung des Gesundheitsstatus erreicht werden [275]. Sinnvoll erscheint die Kombination der Ernährungstherapie mit körperlichem Training, z.B. im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms.

6.2.8 Maßnahmen zur Behandlung der schweren Dyspnoe bei fortgeschrittener Erkrankung

Der Einsatz von Morphin kann bei schwerer Dyspnoe zur Linderung beitragen [276-278]. Wegen bedeutsamer unerwünschter Effekte, insbesondere der Atemdepression, sollte der Einsatz auf wenige besonders beeinträchtigte Patienten mit schwerer Atemnot beschränkt und unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Weitere Möglichkeiten zur Reduktion der Dyspnoe sind die neuromuskuläre Elektrostimulation [278,279], Vibrationen der Thoraxwand [278] und Lenkung eines Luftstroms auf das Gesicht über Fächer oder Ventilatoren [278] sowie die Applikation von O₂ trotz Fehlens einer Hypoxämie [280]. Die pneumologische Rehabilitation und auch die nicht invasive Beatmung können in geeigneten Fällen zur Linderung der Dyspnoe beitragen. Eine refraktäre schwere Dyspnoe wird am besten im Rahmen eines multizidisziplinären Palliativteams behandelt [281].

6.2.9 Behandlung von Angst und Depression

Die Ursachen von Angstzuständen und Depressionen bei Patienten mit COPD sind vielfältig und schließen biologische und psychosoziale Faktoren ein [282]. Die pneumologische Rehabilitation kann Angstsymptome lindern. Die Effekte von Antidepressiva bei Patienten mit COPD können anhand der publizierten Daten auf Grund methodischer Probleme nicht hinreichend bewertet werden. Psychosoziale Interventionen (Verhaltenstherapie, Yoga, Relaxation) können bei Patienten mit COPD und psychosozialen Problemen die Atemnot lindern, die Lungenfunktion und die Belastbarkeit sowie Erschöpfungszustände verbessern [283].

Die COPD ist eine komplexe Erkrankung, die von einem Betreuungsnetzwerk profitieren kann. Evidenz zu integrierten Behandlungsprogrammen liegt nicht vor [284,285]. Eine Metaanalyse kleiner Untersuchungen ergab Vorteile integrierter Versorgungsprogramme für verschiedene Verlaufsparameter, nicht jedoch bezüglich der Mortalität [284]. In einer großen Multicenterstudie konnten diese Effekte jedoch nicht bestätigt werden [285].

6.2.10 Palliative Therapie

Angesichts des prinzipiell progressiven Krankheitsverlaufs, der damit in Verbindung stehenden progredienten klinischen Symptomatik und der mit zunehmendem Alter wachsenden Beeinträchtigung durch Komorbiditäten können und müssen bei Patienten mit weit fortgeschrittener COPD auch primär palliativmedizinisch orientierte Therapieoptionen unter Einschluss einer Betreuung in einem Hospiz zum Einsatz kommen. Die Palliativversorgung umfaßt die Symptomkontrolle und die Behandlung im Terminalstadium des Patienten unter Berücksichtigung der psychologischen Auswirkungen auf den betroffenen Patienten und seine Angehörigen [286]. Studien zum Stellenwert von palliativmedizinischen

Maßnahmen bei COPD liegen bislang nicht vor. Nach Expertenmeinung darf erwartet werden, dass COPD-Patienten im Endstadium von der Palliativversorgung profitieren. Ausmaß und Zeitpunkt einer palliativen Therapie des kritisch kranken COPD-Patienten lassen sich heute noch nicht ausreichend sicher definieren. Ihre Bedeutung wird aber trotz weiterer Fortschritte der Basisbehandlung der COPD in den nächsten Jahren zunehmen.

Atemnot, Müdigkeit, Angst, Depression und Schmerzen unterschiedlicher Organlokalisation sind die Hauptsymptome bei Patienten im letzten Jahr vor ihrem Tod [287]. Die Wirksamkeit von Sauerstoff zur Linderung der Atemnot bei COPD-Patienten im Endstadium ist belegt [280]. Eine Metaanalyse zum Einsatz von Opioiden bei Dyspnoe jeder Ursache zeigt einen statistisch gesicherten Effekt, der bei oraler oder parenteraler Applikation größer ist als bei der inhalativen Anwendung [288]. Bei untergewichtigen Patienten kann eine Ernährungstherapie mit hochkalorischer Zusatznahrung zur Besserung des Allgemeinbefindens und zu einer Verbesserung der Kraft der Atemmuskeln beitragen.

Bezüglich der palliativen Beeinflussung von Müdigkeit und rascher Erschöpfung werden Atemstimulantien, Zytokinantagonisten und Anabolika in Kombination mit physikalischer Therapie empfohlen (siehe auch Ernährung). Wenigstens bei zwei Dritteln aller COPD-Patienten im Endstadium liegen Depressionen und Angststörungen vor. Zur Behandlung stehen in Abhängigkeit von der Qualität der Störung medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieverfahren zu Verfügung [289]. Die analgetische Therapie eines COPD-Patienten orientiert sich an den WHO-Empfehlungen [290].

In der Endphase der Erkrankung ist eine Diskussion mit den Patienten und ihren Angehörigen über ihre Wünsche und Einstellungen zu Reanimation, etwaigen Aufhalten auf der Intensivstation, einer eventuell erforderlichen invasiven Beatmung und damit über die Grenzen einer noch als sinnvoll erachteten Behandlung erforderlich [291]. Hierbei ist auch danach zu fragen, ob der betroffene Patient lieber zuhause oder aber auf einer Palliativstation sterben möchte. Die hierbei getroffenen Vereinbarungen helfen dem Patienten und seinen Angehörigen, Ängste über den bevorstehenden Tod abzubauen, kontinuierliche emotionale Unterstützung zu signalisieren sowie unerwünschte und eventuell kostenintensive invasive Maßnahmen zu vermeiden [292,293].

6.3 Apparative/Operative Behandlungen

6.3.1 Bullektomie

Bei großen Bullae, die mehr als ein Drittel eines Lungenflügels einnehmen und das benachbarte Gewebe komprimieren, kann die Bullektomie zu einer Besserung der Lungenfunktion und zu einer Abnahme der Dyspnoe führen [294]. Gelegentlich kann die Indikation auch bei Hämoptysen oder rezidivierenden Infektionen gestellt werden. Vor der Entscheidung zur Bullektomie sollten eine Bronchoskopie, ein Computertomogramm des Thorax (HR-CT), Lungenfunktionstests unter Einschluss der arteriellen Blutgase, die Messung der CO-Diffusionskapazität und ein Perfusionsszintigramm der Lunge durchgeführt werden. Gute Ergebnisse des chirurgischen Eingriffs sind bei normaler oder nur gering reduzierter Diffusionskapazität, dem Nachweis von komprimiertem Lungengewebe und dem Fehlen einer signifikanten Hypoxämie zu erwarten [295]. Die Bullektomie kann im Rahmen einer videoassistierten oder offenen Thorakotomie, bei beidseitigen Bullae auch mittels Sternotomie erfolgen. Bei schwerem, generalisiertem Lungenemphysem ist dieser Eingriff nicht indiziert.

6.3.2 Lungenvolumenreduktion

6.3.2.1 Operative Lungenvolumenreduktion (LVRS)

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) beim Lungenemphysem beinhaltet die Resektion von stark emphysematös veränderten Lungenarealen mit dem Ziel, die Überblähung zu reduzieren, die Dyspnoe zu lindern, die Lungenfunktion zu verbessern und insbesondere die Effizienz der Atemmuskulatur durch Reduktion der Überblähung zu verbessern [296]. Mittels LVRS können die elastische Rückstellkraft der Lunge gebessert, der Atemfluss gesteigert werden und Exazerbationen vermindert werden [297]. Gegenüber der medikamentösen Therapie verbessert die LVRS bei Patienten mit schwerem oberlappenbetontem Emphysem und geringer Belastbarkeit nach präoperativer Rehabilitation Belastbarkeit und Prognose der Patienten (54% vs 39,7%) [298]. Bei Patienten mit hoher Belastbarkeit nach einer Rehabilitation besteht bezüglich der LVRS gegenüber der konservativen Therapie kein Prognosevorteil, während Lebensqualität und Belastbarkeit zunahmten. Die LVRS zeigt eine höhere Mortalität als die medikamentöse Therapie bei Patienten mit schwerem Emphysem, wenn ein $FEV_1 \leq 20\%$ des Sollwertes, ein homogenes Emphysem oder eine $DLCO \leq 20\%$ des Sollwertes vorliegen [299]. Wie auch bei der Lungentransplantation können somit nur Patienten für die Operation berücksichtigt werden, bei denen präoperativ eine Rehabilitation erfolgte und alle medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden. Weiterhin ist eine mehrmonatige Rauchabstinenz zwingend erforderlich.

6.3.2.2 Endoskopische Lungenvolumenreduktion

Ziel der endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die Reduktion der Hyperinflation bei ausgeprägtem Lungenemphysem unter Vermeidung der bei den chirurgischen Verfahren deutlich erhöhten perioperativen Mortalität von 7,5%. Durch die Verminderung der Hyperinflation wird die elastische Rückstellkraft der Lunge optimiert und eine gesteigerte Effizienz von Atemmechanik und Atemmuskulatur erreicht. Hierdurch werden die Belastungsdyspnoe vermindert, die Leistungsfähigkeit gesteigert und die Lebensqualität verbessert.

Für die endoskopische Lungenvolumenreduktion wurden endobronchiale Ventile, endobronchial applizierbare Coils, Stents, die thermische Lungenvolumenreduktion mit Dampf sowie die polymerische Lungenvolumenreduktion mit einem Hydrogelschaum untersucht. Den Verfahren ist gemeinsam, dass sie nur bei einem ausgeprägtem Lungenemphysem mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV_1) von $< 45\%$ des Solls nach Bronchodilatatorgabe sowie einer Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen von $> 175-200\%$ des Solls eingesetzt werden sollen. In Abhängigkeit von der Emphysemverteilung, die durch eine Dünnschichtcomputertomographie mit Hilfe unterschiedlicher Softwareprogramme quantifiziert und analysiert werden sollte, kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Vor jeder Lungenvolumenreduktion sollten die konservativen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsoptionen unter Einschluss einer pneumologischen Rehabilitation ausgeschöpft sein.

Seitens der Emphysemverteilung hat sich gezeigt, dass bei korrekter Patientenselektion positive Ergebnisse sowohl bei homogenem als auch bei heterogenem Emphysem erzielt werden können. Von den genannten Verfahren stehen derzeit an mehreren Zentren die endobronchiale Ventilapplikation sowie die Implantation von Coils zur Verfügung. Die Anlage bronchialer Stents erwies sich als ineffektiv [300]. Eine multizentrische Studie mit Anwendung von polymerischem Hydrogelschaum ging mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einher und musste deshalb vorzeitig abgebrochen werden [301].

Die Applikation von heißem Dampf in Segmente mit ausgeprägtem emphysematösem Umbau führte in einer prospektiven randomisierten Studie zu einer klinisch relevanten Besserung von Lungenfunktion und Lebensqualität nach 6 Monaten [302] sowie im Follow-Up auch nach 12 Monaten [303]. Häufigste unerwünschte Wirkung waren Exazerbationen. Diese Verfahren steht derzeit nur für Patienten mit oberlappenbetontem heterogenen Emphysem im Rahmen von Registerstudien zur Verfügung.

6.3.2.2.1 Endobronchiale Ventilapplikation

Der Wirkungsmechanismus besteht in der Förderung einer Atelektasenbildung des zu behandelnden überblähten Lungenareals durch Verhinderung des Einstroms von Luft bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Entleerung während der Expiration und der Drainage von Sekreten.

Das distal der durch Ventile verschlossenen Atemwege gelegene Lungengewebe wird so von Luft entleert und kollabiert mit der Folge einer Volumenreduktion und Besserung der Atemmechanik. Wirksamkeit und Sicherheit der Ventile sind bislang durch mehrere randomisierte und kontrollierte Studien [304-309] und eine Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchung bis zu fünf Jahren [310-312] überprüft worden. Die besten Ergebnisse werden bei heterogenem, oberlappenbetontem Emphysem erreicht, wenn gleichzeitig keine oder nur eine geringfügige kollaterale Ventilation über benachbarte Lungenlappen vorliegt. Zur Beurteilung der kollateralen Ventilation und der Vollständigkeit von Lappenfissuren wurden HR-CT Analysetechniken sowie das endoskopische Chartis-Diagnosesystem entwickelt [313]. Bei Patienten mit geringer kollateraler Ventilation und Fissurintegrität lassen sich Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, gemessen an der 6-Minuten-Gehstrecke, und FEV₁ deutlich und nachhaltig steigern - erheblich besser als bei Patienten, bei denen keine Fissurintegrität vorliegt bzw. eine kollaterale Ventilation vorhanden ist [307-309]. Die Hauptkomplikation der Ventilimplantation stellt der postinterventionelle Pneumothorax in 20-25% der Fälle dar. Durch eine Schrumpfung des behandelten Lungenlappens und die daraus folgende Expansion des ipsilateralen Lappens kommt es durch Verwachsungen oder Bullae häufig zu einem Einriss des nicht behandelten Lungenlappens.

Analysen zeigen, dass insbesondere Patienten mit postinterventionellem Pneumothorax von dem Verfahren profitieren. Somit kann die Hauptkomplikation gleichzeitig als Erfolgsparameter angesehen werden [314,315].

6.3.2.2.2 Coils

Coils wurden entwickelt, um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu generieren und dadurch Gewebespannungen in der Umgebung der Gewebekompressionszonen wiederherzustellen. Ziel ist es, in den behandelten Lungenlappen 10-14 Coils zwischen den Segmentbronchien und der Pleura gleichmäßig zu implantieren. Das Verfahren ist unabhängig vom Vorliegen einer kollateralen Ventilation, die Explantation von Coils ist im Gegensatz zu Ventilen in der Regel nicht möglich.

Mehrere offene Multicenterstudien [316-320] sowie drei randomisiert kontrollierte Studien [321-323] zeigten eine Verbesserung von Lebensqualität, Belastbarkeit und des FEV₁. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen im Verlauf nach Coilimplantation sind milde Hämoptysen, die in der Regel spontan sistieren und nur in seltensten Fällen eine Intervention erfordern. Ausschlusskriterien für eine Coilimplantation sind Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion, bekannter Nickel-Titan-Allergie, erhöhtem Blutungsrisiko, pulmonalarterieller Hypertonie und großbullösen Lungenveränderungen.

Insgesamt kann eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden, wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind (siehe Abbildung 6). Weitere randomisiert kontrollierte Studien sind notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.

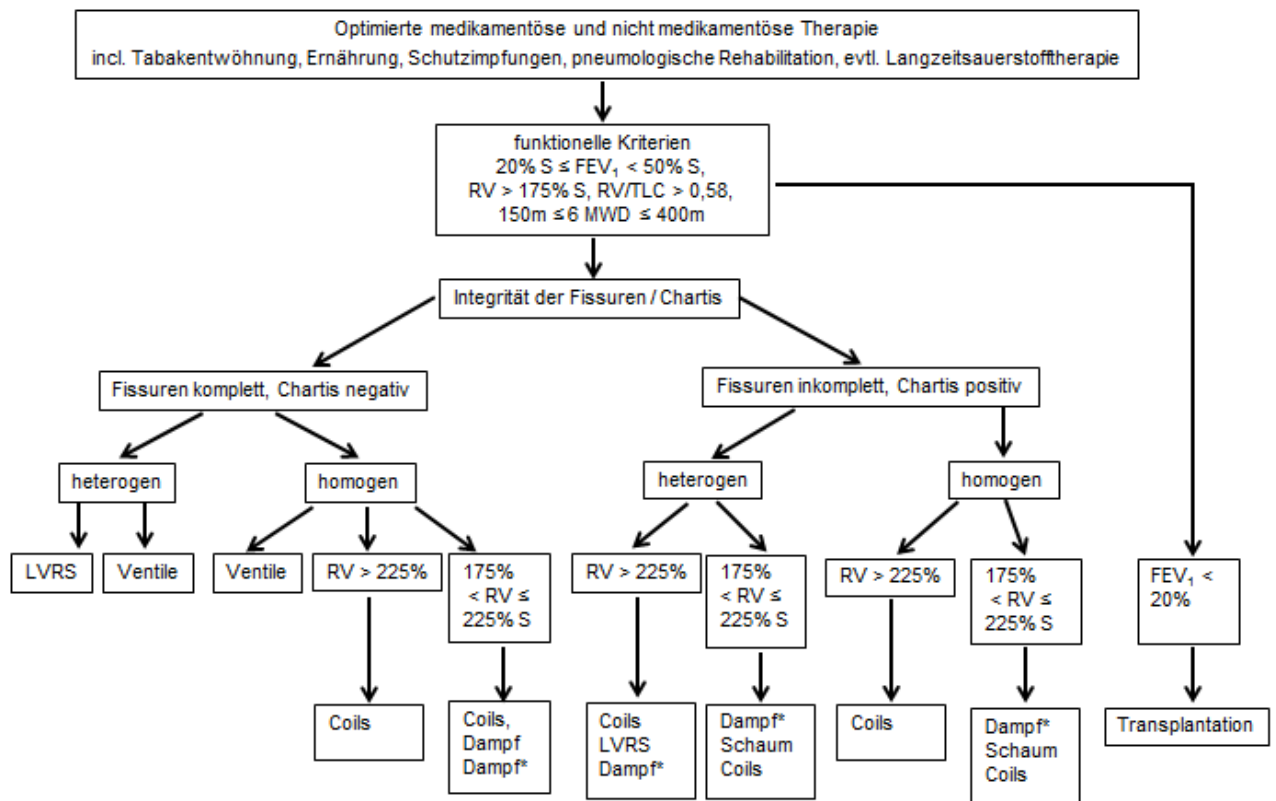


Abb. 6: Differentialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems.

6.3.2 Lungentransplantation (LTx)

Weltweit stellt das Lungenemphysem bei COPD die häufigste Indikation zur Lungentransplantation dar. Neben der Verbesserung der Lebensqualität hat die LTx auch die Verbesserung der Prognose [324] zum Ziel. Um einen realistischen Überlebensvorteil zu erzielen, sollte die prognostizierte 5-Jahres-Überlebensrate niedriger als 50% sein [325]. Liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Grundkrankheit ohne LTx deutlich höher, ist die Evaluation zur Lungentransplantation nicht sinnvoll. Bei ausgeprägtem Leidensdruck und daher starkem Transplantationswunsch des Patienten kann die Vorstellung in einem Transplantationszentrum dennoch erwogen werden. Für Transplantationskandidaten werden das Fehlen von wesentlichen Kontraindikationen, eine hohe Motivation, eine effiziente, vorbereitende Rehabilitations- und Trainingstherapie sowie psychosoziale Stabilität vorausgesetzt.

Eine LTx kommt nur dann in Betracht, wenn alle anderen Therapieverfahren unter Einschluss der Langzeit-Sauerstofftherapie, der intermittierenden Heimbeatmung, der Ernährungs- und Trainingstherapie sowie der medikamentösen Therapie ausgeschöpft sind. Die Altersobergrenze in vielen

Zentren liegt bei 65 Jahren, da die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 65 jährigen nur bei 38% liegt [326]. Die auf retrospektive Berechnungen des Überlebensvorteils gestützten Indikationen zur Aufnahme eines Patienten mit schwerem Emphysem auf die Transplantationsliste [327] sind in der Tabelle 12, die Kontraindikationen in der Tabelle 13 angegeben. Kontraindikation sind auch relevante extrapulmonale Komorbiditäten (z.B. KHK, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose) [324]. Eine koronare Mehrgefäßerkrankung, welche einer Revaskularisation nicht zugänglich ist, eine signifikant reduzierte linksventrikuläre Funktion sowie aktive Tumorerkrankungen ohne ausreichende Rezidivfreiheit von mindestens 2 Jahren stellen ebenfalls eine absolute Kontraindikation zur Operation dar. Voraussetzung für die Aufnahme auf die Warteliste ist eine dokumentierte mindestens sechsmonatige, laborchemisch bestätigte Abstinenz vom Tabakrauchen. Auch andere aktive Abhängigkeitssyndrome, der Gebrauch schädlicher Substanzen sowie eine fehlende Therapieadhärenz stellen Kontraindikationen dar (siehe Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer nach § 16, Transplantationsgesetz [328]).

Zur Organallokation wird in Deutschland seit Dezember 2011 der Lung allocation Score (LAS) verwendet. Ist eine Vergabe nach diesem Verfahren nicht möglich oder droht aus anderen Gründen der Verlust eines Spenderorgans, so kann auf ein beschleunigtes Vermittlungsverfahren zurückgegriffen werden. Bei diesem Verfahren wird das Organangebot direkt an Transplantationszentren vermittelt, mit der Möglichkeit einen geeigneten Empfänger auszuwählen. Der LAS setzt sich aus 19 Variablen zusammen (z. B. Diagnose, Vitalkapazität, 6-min Gehstrecke, Sauerstoffbedarf, Beatmung und pulmonalarterieller Druck). Die Variablen gehen unterschiedlich gewichtet in die Berechnung des voraussichtlichen Überlebens aus der Warteliste und nach Lungentransplantation ein und bilden damit den wahrscheinlichen Nutzen der LTx ab. Der LAS hat einen Wert zwischen 0 und 100. Der mediane LAS der deutschen Warteliste lag im Dezember 2016 bei 32. Der mediane LAS von Patienten der Diagnosekategorie A (überwiegend COPD-Patienten) lag zwischen 2012 und 2014 bei 34, da 50% der Spenderlungen im beschleunigten Vermittlungsverfahren an COPD-Patienten ohne Berücksichtigung des LAS vermittelt wurden. Im gleichen Zeitraum lag der mediane LAS aller Transplantierten bei 41 [329].

Im Falle einer LTx stehen für COPD-Patienten grundsätzlich die Verfahren der Einzel- und Doppellungentransplantation zur Verfügung. Die einseitige LTx ist technisch einfacher und hat daher eine geringere Letalität im Vergleich zum beidseitigen Verfahren. Problematisch sind nach Einzeltransplantation allerdings Komplikationen, welche die native Lunge betreffen, wie die Entwicklung von Infektionen, Malignomen oder eines Pneumothorax. Insgesamt ist das Langzeitüberleben nach Doppellungentransplantation dem der Einzellungentransplantation überlegen, so dass dieses Verfahren auch bei COPD-Patienten das Verfahren der Wahl darstellt [330]. Etwa 70% der LTx weltweit wird bei COPD bilateral ausgeführt [326].

Krankheitsspezifische Selektionskriterien zur Lungentransplantation beim Lungenemphysem

- FEV1 < 20% Soll
- rezidivierende schwere Exazerbationen (≥ 3 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten mit hyperkapnischem Atmungsversagen)
- pulmonale Hypertonie (mittlerer PAP ≥ 25 mm Hg)

Tab. 12: FEV₁ forciertes expiratorisches Volumen, PAP pulmonal-arterieller Druck.

Relative und absolute Kontraindikationen zur Lungentransplantation	
Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> - Schwere muskuläre Dekonditionierung - Alter über 65 Jahre - Kolonisation mit resistenten oder sehr pathogenen Keimen - Schwere Mangelernährung, Kachexie - Mechanische Ventilation oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) - Übergewicht BMI 30 – 34,9 kg/m² - Signifikante Komorbiditäten - Hepatitis B/C mit oder ohne Leberzirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> - Suchtkrankheit, aktiver Raucher - Schwere psychiatrische Erkrankungen (Depression, Schizophrenie) - Mangelnde Therapieadhärenz - Mangelhaftes soziales Umfeld - Unkontrollierte systemische Infektion (einschließlich Mykobakterium tuberculosis) - Aktive Tumorerkrankung - Morbide Adipositas (BMI >35 kg/m²) - schwere Arteriosklerose mit Minderperfusion von Organen

Tab. 13: [330] BMI: Body mass index, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung.

Das frühpostoperative Überleben nach LTx ist für Patienten mit einer COPD besser als für Patienten mit anderen Lungenerkrankungen [326]. Das Langzeit-Überleben (5-Jahres Überlebensrate 53%) bleibt allerdings hinter dem von Patienten mit anderen Grunderkrankungen zurück, was sich insbesondere durch das fortgeschrittene Alter und die erhöhte Zahl an Komorbiditäten erklären lässt. Die Wiederaufnahme des Rauchens unter den Empfängern hat einen Anteil von 12% [331]. Ebenfalls bedingt durch die dauerhafte Immunsuppression sind im Langzeitverlauf Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus sehr häufige Komorbiditäten von LTx-Empfängern. 31% der COPD Patienten nach LTx sind wieder erwerbstätig [332].

6.3.3 Therapie der respiratorischen Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz betrifft grundsätzlich die zwei Anteile des respiratorischen Systems (Abbildung 7) [333-336]:

- Einschränkungen der Lunge (pulmonale Insuffizienz)
- Einschränkungen der Atempumpe (ventilatorische Insuffizienz)

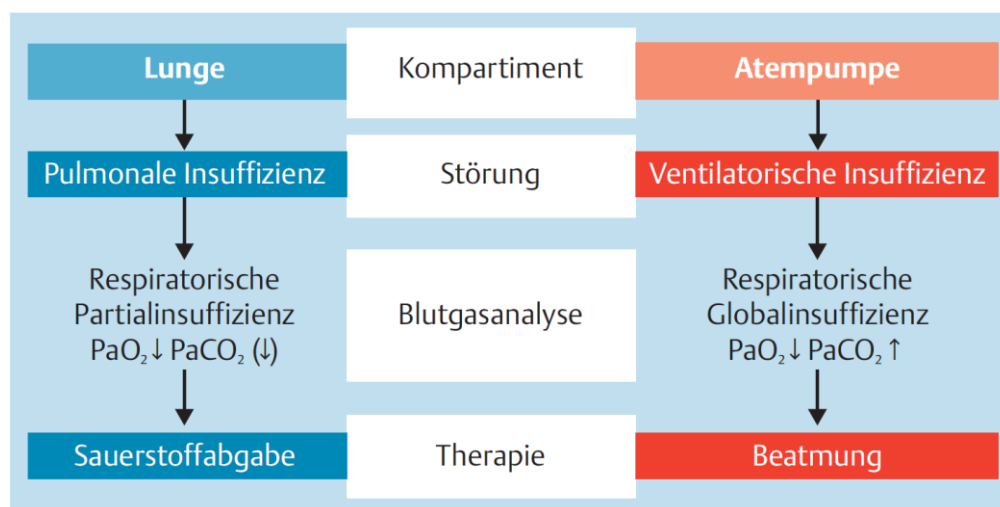


Abb. 7: Pathophysiologie und Therapie der respiratorischen Insuffizienz auf Basis der Blutgasanalyse [336].

Die Heterogenität der COPD, die Unterschiedlichkeit bezüglich verschiedener Komorbiditäten und andere individuelle Faktoren erklären den Umstand, dass im fortgeschrittenen Stadium einer COPD die respiratorische Insuffizienz primär die Lunge und/oder die Atempumpe betreffen kann.

Die pulmonale Insuffizienz zeichnet sich blutgasanalytisch durch den Befund der respiratorischen Partialinsuffizienz aus. Therapeutisch kommt hier grundsätzlich die Sauerstofftherapie in Betracht. Eine ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie zeigt sich in der Blutgasanalyse als respiratorische Globalinsuffizienz. Entsprechend muss eine eingeschränkte Ventilation therapeutisch mit artifizieller Augmentierung der Ventilation, also mit künstlicher Beatmung, einhergehen [333-336].

Eine respiratorische Insuffizienz kann akut, z.B. im Rahmen von Exazerbationen oder akuten Komorbiditäten (z. B. Myokardischämie, Lungenembolie u.a.) aber auch chronisch entstehen. Dabei können sowohl die pulmonale als auch die ventilatorische Insuffizienz akut und chronisch entstehen. Entsprechend ergeben sich vier verschiedene Konstellationen:

- akute pulmonale Insuffizienz
- chronische pulmonale Insuffizienz
- akute ventilatorische Insuffizienz
- chronische ventilatorische Insuffizienz.

Grundlage für die Therapie einer respiratorischen Insuffizienz ist zunächst die Optimierung und leitliniengerechte Therapie der Grunderkrankung bei chronischer respiratorischer Insuffizienz sowie die Behandlung der auslösenden Ursache im Falle einer akuten respiratorischen Insuffizienz. So muss bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz eine maximal mögliche bronchodilatative sowie ggf. antiinflammatorische Therapie durchgeführt werden. Bei akuter respiratorischer Insuffizienz steht zunächst die Behandlung z.B. eines bakteriellen Infektes oder einer Pneumonie, einer Lungenembolie, eines Pneumothorax, einer Myokardischämie sowie ggf. die Intensivierung einer antiinflammatorischen und/oder antiobstruktiven Therapie im Vordergrund. Im Weiteren kommen für jede der vier genannten Entitäten spezifische Behandlungsmodalitäten in Betracht, wie im Folgenden aufgeführt.

6.3.4.1 Chronische pulmonale Insuffizienz

Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT)

Die günstigen Effekte einer LTOT wurden 1967 detailliert beschrieben [337]. Die LTOT ist heute als Standardtherapie zur Behandlung der chronischen hypoxämischen (pulmonalen) respiratorischen Insuffizienz bei der COPD etabliert [337-340]. Frühe Studien der frühen 1980iger Jahre haben gezeigt, dass bei einer Anwendung der LTOT von mindestens 16 Stunden pro Tag das Langzeitüberleben verbessert werden kann [338,341,342]. Entsprechend sei hier auf die weiter gültigen Indikationskriterien der DGP-Leitlinien zur Sauerstofftherapie verwiesen (Tabelle 14) [339,340].

Weiterhin bestand allerdings die Frage, ob nicht auch Patienten mit moderater Hypoxämie von einer LTOT profitieren können. In einer großen amerikanischen Studie [343] wurden zunächst Patienten mit moderater Hypoxämie (pulsoxymetrisch gemessene SaO_2 zwischen 89% und 93%) eingeschlossen. Bei schleppender Rekrutierung wurden die Indikationskriterien im Verlauf der Studie erweitert und auch solche in die Studie eingeschlossen, die eine moderate belastungsabhängige Desaturation aufwiesen (6-Minuten-Gehtest: $\text{SaO}_2 > 80\%$ für > 5 Minuten und $< 90\%$ für > 10 Sekunden). Als Ergebnis wurde

im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Sauerstoffzufuhr) kein Unterschied gefunden hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hospitalisation oder dem Tod. Außerdem bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Auch wenn diese Studie erhebliche Schwächen aufweist (geändertes Studiendesign, keine regelhafte Durchführung von Blutgasanalysen) zeigt die Studie doch, dass Patienten mit mäßiggradiger Hypoxämie offensichtlich nicht von einer Langzeit-Sauerstofftherapie profitieren.

Kriterien der Langzeit-Sauerstofftherapie	
Indikation	PaO ₂ in Ruhe ≤ 55 mmHg PaO ₂ in Ruhe 50–60 mmHg bei Cor pulmonale/Polyglobulie PaO ₂ unter Belastung ≤ 55 mmHg oder Hypoxämie im Schlaf
Verschreibungskriterien	stabile Krankheit, optimale Therapie
Kontraindikationen	Keine
Ziel	PaO ₂ ≥ 60 mmHg oder Anstieg um 10mmHg PaO ₂ ≥ 60 mmHg oder Belastbarkeit verbessert

Tab. 14: Kriterien der Langzeit-Sauerstofftherapie LTOT [339].

Trotz der klaren Datenlage zur Indikation einer LTOT bei schwerer chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂ in Ruhe ≤ 55 mmHg) werfen jedoch die aktuellen Publikationen in Hinsicht auf die frühen Studiendaten neue Fragen auf [344]. So kann grundsätzlich hinterfragt werden, ob der etablierte Überlebensvorteil in Studien von vor über 35 Jahren auch heute noch Gültigkeit hat, wo viele Fortschritte in der Therapie der COPD auf anderen Bereichen erzielt worden sind. Bemerkenswert ist zudem die kürzliche Publikation der britischen Leitlinien im Jahr 2015 [344]. Diese Leitlinien sind im Vergleich zu den 2008 publizierten DGP-Leitlinien aktueller. Zwar besteht zwischen beiden Leitlinien Einigkeit hinsichtlich der klassischen Therapieindikation für eine LTOT bei COPD und chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz mit einem PaO₂ von ≤ 55 mmHg. Aktuell konnten jedoch auch wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Leitlinien identifiziert werden, die insbesondere die Messmethodik der Hypoxämie und die Bedingungen einer Langzeit-Sauerstofftherapie bei körperlicher Belastung, nach COPD-Exazerbation und bei den Verlaufskontrollen sowie weitere Indikationsparameter und Kontraindikationen betreffen. Entsprechend hat eine kürzliche Publikation diese Unterschiede detektiert und bewertet [345]. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle Leitlinie zur COPD, weitere Empfehlungen der DGP-Leitlinie zur Langzeit- Sauerstofftherapie mit Bezug auf die COPD zu integrieren, sollte hier zukünftig eine Neuformulierung vorliegen.

6.3.4.2 Chronische ventilatorische Insuffizienz

Außerklinische Beatmung

Die Therapie der chronischen hyperkapnischen respiratorischen (ventilatorischen) Insuffizienz besteht in der außerklinischen Beatmung [336]. Das Ziel dieser Therapie umfasst damit physiologisch die mechanische Augmentierung des Tidalvolumens mit konsekutiver PaCO₂-Abnahme sowie die atemmuskuläre Erholung, die der Atemmuskulatur im beatmungsfreien Intervall eine gesteigerte Funktionsreserve erlaubt. Entsprechend wird die außerklinische Beatmung als Langzeitbeatmung im intermittierenden Modus durchgeführt, wobei die Beatmungszeiten typischer Weise zwischen 6 und 8

Stunden, individuell aber auch länger, liegen [336]. Die außerklinische Beatmung wird vorzugsweise nichtinvasiv, d.h. über Gesichtsmasken (NIV), durchgeführt, wobei der Patient selbständig die Maske an- und absetzen und das Beatmungsgerät ein- und ausschalten kann. Eine invasive Langzeitbeatmung über ein Tracheostoma wird ausschließlich in der Folge eines erfolglosen Weanings (erfolgslose Entwöhnung von einer invasiven Beatmung nach Akutbeatmung – Klasse IIIb nach DGP-Weaning-Leitlinie) durchgeführt [336,346].

Die NIV für den Indikationsbereich der COPD war international lange kontrovers diskutiert, obwohl sie in Deutschland schon seit den 1990er Jahren regelhaft Anwendung findet [336,347,348]. Diese Diskrepanz rekrutiert sich aus der wissenschaftlichen Datenlage, nach welcher Patienten mit restriktiven Erkrankungen (Thoraxwunderkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen, Adipositas-Hypoventilations-syndrom u.a.) wesentlich deutlicher von der Langzeit-NIV profitieren als Patienten mit einer Atemwegsobstruktion [336]. Allerdings konnte auch das physiologische Ziel einer PaCO₂-Absenkung bei Patienten mit COPD in vielen früheren internationalen Studien nicht regelhaft erreicht werden, und auch das Langzeitüberleben war in diesen Arbeiten nicht relevant verlängert [347-354]. Dies hat zum Einsatz der sogenannten High-Intensity NIV geführt, welche das Ziel der maximalen PaCO₂-Absenkung unter Verwendung wesentlich aggressiverer Beatmungsformen mit hohen Inspirationsdrücken verfolgt [336,355-358]. Unter dieser primär in Deutschland eingesetzten Beatmungsform konnte die Überlegenheit gegenüber den konventionellen Beatmungstechniken klar gezeigt werden [359], weshalb die Langzeit-NIV in Deutschland schon seit einigen Jahren empfohlen wird [336]. Zudem zeigen die neuen Studien einen klaren Überlebensvorteil für die NIV im Vergleich zur Standardtherapie ohne NIV bei Patienten mit stabiler hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz auf dem Boden einer COPD, wenn mit intensiver Beatmungstherapie eine signifikante PaCO₂-Absenkung gelingt [360]. Kürzlich konnte zudem nachgewiesen werden, dass die Prognose verbessert und die Re-Hospitalisation auch dann gesenkt werden können, wenn COPD-Patienten in der Folge einer Exazerbation mit Beatmungspflichtigkeit anschließend auf eine Langzeit-NIV eingeleitet werden, aber nur dann, wenn eine Hyperkapnie (PaCO₂ > 53 mmHg) mindestens zwei Wochen nach Beendigung der Akutbeatmung fortbesteht [361,362]. Aus diesem Grund gilt die Langzeit-NIV als etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz [336].

Auch für die außerklinische Beatmung hat die DGP Leitlinien formuliert und Indikationsparameter formuliert [336]. Danach besteht eine Indikation für eine außerklinische Langzeit-NIV bei COPD, wenn eines der in Tabelle 15 aufgeführten Indikationskriterien erfüllt ist.

- Chronische Tageshyperkapnie mit einem PaCO₂ ≥ 50 mmHg
- nächtliche Hyperkapnie mit PaCO₂ ≥ 55 mmHg am frühen Morgen
- milde Tageshyperkapnie mit PaCO₂ von 46-50 mmHg und Anstieg des PtcCO₂ (transkutan gemessener PCO₂) von > 10 mmHg während des Schlafes oder mit einem PaCO₂ von ≥ 55 mmHg am frühen Morgen
- in der Folge einer akuten beatmungspflichtigen respiratorischen Azidose, wenn mindestens 14 Tage nach Beendigung der Akutbeatmung noch eine persistierende Hyperkapnie (PaCO₂ > 53 mmHg) besteht
- nach prolongiertem Weaning, wenn eine Dekanülierung nur mit Hilfe der NIV möglich ist und diese zur Kontrolle der Symptome und zur Vermeidung einer Hyperkapnie langfristig, also auch nach stationärer Entlassung, notwendig ist (Weaning-Kategorie III b).

Tab. 15: Kriterien für den Einsatz der chronischen nicht-invasiven Beatmung

6.4 Monitoring des Verlaufs

Zur Erfassung des Verlaufs der Erkrankung und für die Evaluation von Therapieeffekten sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich. Bei den jeweiligen Vorstellungen sollen Symptome (z. B. CAT) sowie zwischenzeitlich erfolgte Exazerbationen erfragt und die Lungenfunktion geprüft werden. Weiter sollen Komplikationen und Komorbiditäten identifiziert werden. Besonderer Wert ist darauf zu legen, noch rauchende Patienten auf die Gefahren des Rauchens hinzuweisen und ihnen Rauchentwöhnungsprogramme anzubieten. Neben der üblichen Lungenfunktionsdiagnostik ist bei Patienten mit höheren Schweregraden der Erkrankung der Gasaustausch zu prüfen - in Ruhe und ggf. auch unter Belastung. Wenn übliche medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieverfahren ausgereizt und der Patient weiter hochgradig symptomatisch ist, ist eine spezielle CT-Bildgebung mit dem Ziel, die Eignung des Patienten für interventionelle Verfahren zu prüfen, zu erwägen.

Bezüglich der Pharmakotherapie sollten folgende Punkte geprüft werden:

- Leitlinienkonformität der Medikation
- Dosis der verordneten Medikamente
- Therapieadhärenz
- Inhalationstechnik
- Wirksamkeit der Behandlung
- Nebenwirkungen.

Selbstmanagementprogramme haben bislang zumindest in einem allgemeinmedizinischen Umfeld keine überzeugenden Resultate erbracht [363]. Zukünftig werden zunehmend E-Health-Konzepte eine Rolle spielen, die bisher aber noch nicht ausreichend geprüft sind.

7.0 Management der Exazerbationen

- E25 Bei mangelnder Therapieansprache sollen differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden.
- E26 Bei Exazerbation sollen bevorzugt kurz wirksame inhalative Bronchodilatoren zur Akuttherapie eingesetzt werden.
- E27 Bei klinisch schwerer Exazerbation sollen systemische Corticosteroide eingesetzt werden, wobei die Therapiedauer auf 5 Tage und die Dosis auf 50 mg Prednisolonäquivalent/d begrenzt ist.
- E28 Theophyllin sollte bei akuten Exazerbationen nicht gegeben werden.
- E29 Antibiotika sollten nur bei klinischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion gegeben werden.
- E30 Bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz soll mit Sauerstoff behandelt werden. Bei fraglicher oder bekannter Hyperkapnie soll eine kontrollierte Sauerstofftherapie zum Einsatz kommen (Ziel-SaO₂ 91 bis 92%).
- E31 Bei schwerer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz soll primär mit High-Flow-Sauerstoff behandelt werden. Die akute NIV soll in erfahrenen Zentren als Alternative zur Verfügung stehen.

- E32 Bei akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz mit respiratorischer Azidose ($\text{pH} < 7,35$) soll mittels NIV zusätzlich zur Standardtherapie behandelt werden. Extrakorporale CO_2 -Eliminationsverfahren sollen nur in ausgewiesenen Zentren nach strenger Indikationsstellung im Rahmen wissenschaftlicher Studien zum Einsatz kommen.
- E33 Bei klinischer Instabilität oder Nichtansprechen auf die ambulante Therapie soll eine Hospitalisierung erfolgen.

7.1 Definition

Die COPD Exazerbation ist eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der Therapie. Der akuten Exazerbation liegen eine entzündlich bedingte vermehrte Bronchokonstriktion und/oder Schleimproduktion mit Überblähung zugrunde. Klinisch kann diese durch eine Zunahme der Dyspnoe, des Hustens, des Sputumvolumens und der Sputumpurulenz gekennzeichnet sein. Es ist von hoher Bedeutung, eine Exazerbation von einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einem akuten Koronarsyndrom bzw. einer Lungenarterienembolie differentialdiagnostisch abzugrenzen und eine Pneumonie sowie einen Pneumothorax auszuschließen. Exazerbationen wirken sich negativ auf die Lebensqualität, auf die Progression der COPD und auf die Krankheitskosten (Hospitalisierung) aus.

Bei Patienten mit leichtgradigen akuten Exazerbationen sind laborchemische und mikrobiologische Untersuchungen entbehrlich. Hingegen sollte bei Patienten, die stationär aufgenommen werden müssen, immer eine Labordiagnostik unter Einschluß von inflammatorischen Parametern und eine Sputumuntersuchung erfolgen. Zudem sollte eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt werden. Unter den inflammatorischen Parametern ist CRP Standard; das Procalcitonin sollte nur dann zusätzlich bestimmt werden, wenn dieses im Rahmen eines Algorithmus der Indikation zur antimikrobiellen Therapie oder zur Therapiezeitbegrenzung Verwendung findet.

Schweregrad der Exazerbation

GOLD klassifiziert den Schweregrad der Exazerbation auf der Basis der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens durch den Patienten (so genannte „Health Care Utilization = HCU“):

Leichte Exazerbationen:

Eine leichte Exazerbation wird nur mit zusätzlichen Gaben von kurz wirksamen Bronchodilatoren vom Patienten selbst behandelt und wird oft dem behandelnden Arzt vom Patienten nicht berichtet [364,365].

Mittelschwere Exazerbationen:

Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass der behandelnde Arzt darüber hinaus ein systemisches Glucocorticosteroid und/oder ein Antibiotikum verordnet.

Schwere Exazerbationen:

Diese liegen dann vor, wenn eine stationäre Behandlung erfolgt [366]. Diese Klassifikation wird auch in pharmakologischen Studien angewendet. Es wird dabei in Kauf genommen, dass die Hospitalisationsrate in den europäischen Ländern um das zehnfache variiert [6].

Sehr schwere Exazerbationen:

Die Autoren dieser Leitlinie schlagen zusätzlich vor, als sehr schwere Exazerbationen solche Ereignisse zu bezeichnen, bei denen eine intensiviertere Therapie auf einer Intensivstation oder einer Intermediate Care Unit als erforderlich angesehen wird.

Häufig, jedoch nicht immer korrespondiert der Schweregrad der COPD mit dem der akuten Exazerbation. So können auch Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung schwere Exazerbationen und umgekehrt Patienten mit höhergradiger COPD leichtgradige Exazerbationen entwickeln.

Kriterien für eine Hospitalisierung umfassen:

- schwere Dyspnoe
- schlechter Allgemeinzustand
- rasch progrediente Symptomatik
- Bewußtseinstörung
- Zunahme der Ödeme
- instabile Komorbidität(en)
- Versagen der ambulanten Therapie
- Fehlen einer adäquaten häuslichen Versorgung

Kriterien für eine intensivierete Therapie sind:

- schwere Dyspnoe, nicht korrigierbar durch Akuttherapie
- persistierende Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) trotz Sauerstoffgabe
- progrediente Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose ($\text{pH} < 7,35$)
- Kreislaufinsuffizienz

7.2 Medikamentöse Therapie

7.2.1 Bronchodilatoren

Für die Akuttherapie der Exazerbationen sollen sowohl ambulant als auch stationär an erster Stelle kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden. Belastbare Daten zur optimalen Inhalationstherapie bei akuter Exazerbation liegen nicht vor. Dabei können SABAs alleine oder in Kombination mit SAMAs eingesetzt werden. Grundsätzlich können verschiedene Inhalationssysteme Anwendung finden. Vernebler können dann bevorzugt werden, wenn die Patienten wegen Kurzatmigkeit aus dem Dosieraerosol nicht effektiv inhalieren können.

Es werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA), initial 100-200 µg eines Dosier-Aerosols bzw. Pulverinhalators, sind die bevorzugten Bronchodilatoren in der Therapie der akuten Exazerbation der COPD. Bei unzureichender Besserung innerhalb von 10-15 min können erneut 2 Hübe inhaliert werden und zusätzlich Anticholinergika (SAMA) höher dosiert verabreicht werden mit initial 250-500 µg Ipratropiumbromid, z. B. über Vernebler.

Die Dauertherapie mit LAMAs, LABAs und ggf. ICS sollte in der bisherigen Dosierung auch in der Exazerbation fortgeführt werden.

7.2.2 Kortikosteroide

Systemische Steroide verkürzen die Dauer der Exazerbation und verbessern die Lungenfunktion (gemäß FEV_1). Weitere gesicherte Effekte sind die Verbesserung der Oxygenierung, eine Senkung des Risikos eines Therapieversagens, und die Verkürzung der Hospitalisationsdauer [152]. Die Vorteile der systemischen Steroidgabe wurden für ambulante Patienten [367,368], in der Notaufnahme versorgte Patienten [369], hospitalisierte [370] und invasiv beatmete Patienten [371] gleichermaßen gezeigt.

Empfohlene Dosierung, Applikation und Dauer der Therapie: Es wird eine tägliche Dosis von 40 mg Prednisolon-Äquivalent oral für 5 Tage empfohlen. 50 mg sollten nicht überschritten werden. Eine neuere Untersuchung belegt zusammen mit einer Metaanalyse die Wirksamkeit bei einer Therapiedauer von 5 Tagen [372,373]. Allerdings muss individuell entschieden werden, ob diese Therapiedauer im Einzelfall ausreichend ist. Eine intravenöse Applikation ist der oralen nicht überlegen [374]. Hohe intravenöse Dosen sind mäßigen oralen Dosierungen in keinem Endpunkt überlegen, führen aber häufiger zu Hyperglykämien [375]. Eine inhalative Gabe kann bei ambulanten Patienten alternativ erwogen werden [376-378]. Allerdings ist dabei die erforderliche Inhalationsdosis mit täglich 1280 µg bis 8000 µg Budesonid so hoch, dass der Vorteil der inhalativen Applikation begrenzt ist.

7.2.3 Theophyllin

Wegen des ungünstigen Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnisses sollte Theophyllin in der Akuttherapie nicht eingesetzt werden, nachdem in einer kontrollierten Studie kein relevanter Vorteil für Patienten mit einer akuten Exazerbation nachgewiesen werden konnte [379]. Angesichts der zudem bestehenden geringen therapeutischen Breite des Theophyllins und weniger toxischer Alternativen hat Theophyllin keinen Platz mehr in der Therapie der akuten Exazerbation. Bei Patienten, die auf eine orale Theophyllindauertherapie eingestellt waren, kann über die Fortsetzung dieser Therapie individuell entschieden werden.

7.2.4 Antibiotika

Antibiotika sind bei Patienten mit mittelgradiger Exazerbation und purulentem Sputum bei höheren Schweregraden der COPD sowie bei Patienten mit schwerer Exazerbation und purulentem Sputum indiziert. Bei Patienten mit sehr schwerer Exazerbation kommt eine antibiotische Therapie auch bei Fällen ohne purulentes Sputum in Betracht.

Patienten mit stabiler COPD weisen in ca. 25% der Fälle eine bakterielle Kolonisation auf. Bevorzugt werden abhängig vom Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catharralis*, aber auch *Staphylococcus aureus*, Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* gefunden [380]. Die Keimlast ist zuweilen außerordentlich hoch [381]. In der Phase der akuten Exazerbation finden sich bakterielle Erreger in bis zu 50% der Fälle [380]. Dabei kann es sich um dieselben oder neu erworbene Erreger handeln. Auf Speziesebene identische Erreger können dennoch neue Stämme repräsentieren [382].

Die ätiologische Bedeutung der bakteriellen Isolate für die akute Exazerbation ist unverändert unsicher. Zweifellos liegen einer akuten Exazerbation am häufigsten virale Erreger zugrunde. Bakterielle Erreger können dabei Kolonisationserreger sein oder Superinfektionen bedeuten. Lange Zeit stellte die Winnipeg-Studie als methodisch beste randomisierte placebo-kontrollierte Studie die Grundlage für die Indikation zur antibiotischen Therapie von Patienten mit akuter Exazerbation dar [383]. Eine Metaanalyse von 1995 fand einen geringen Vorteil für die antibiotische Therapie, wobei der Winnipeg-Studie das gesamte Gewicht zugunsten dieser zufiel [384].

Aktuell liegen seit Anfang 1990 sechs randomisierte placebo-kontrollierte kontrollierte Studien vor, davon vier aus dem ambulanten Bereich, eine aus dem stationären und eine aus dem intensivstationären Setting. Alle drei Studien aus dem ambulanten Bereich mit leichtgradigen Exazerbationen finden keinen Vorteil für Antibiotika [385-387], eine mit leicht- bis mittelschweren Exazerbationen findet einen Vorteil hinsichtlich der Heilungsrate an Tagen 9-11 für Amoxicillin-

Clavulansäure von im Mittel 14,2% und eine längere Zeit bis zur nächsten Exazerbation [388]. Die Studie im stationären Setting zeigte für Doxycyclin eine im Mittel 8% höhere Heilungsrate an Tag 10, keinen Unterschied aber an Tag 30 [389]. Die Studie aus dem intensivstationären Setting ergab eine erhebliche Reduktion der Krankenhaus-Letalität sowie eine kürzere Beatmungsdauer sowie Krankenhausverweildauer unter Ofloxacin [390]. Diese Studie weist eine Fülle von methodischen Fehlern auf und wurde in einer Zeit ohne NIV durchgeführt, so dass sie nicht geeignet erscheint, zur Begründung einer antimikrobiellen Therapie beizutragen. Im Übrigen belegen ältere Daten einer kleinen Zahl invasiv beatmeter Patienten ohne Keimnachweis mittels geschützter Bürste (PSB), dass ein Verzicht auf eine antibiotische Therapie nicht mit einem schlechteren Ausgang verbunden war [391].

Ähnlich wie die Winnipeg-Studie ist die letztgenannte Studie jedoch bestimmend für neuere Metaanalysen geworden. Nahezu alle Effekte, die in den Metaanalysen von Ram et al [392] und Quon et al. [393] zugunsten der Antibiotika-Therapie gefunden wurden, erhalten ihr Gewicht durch die Studie von Noura et al [390]. Zwischenzeitlich wurde die Metaanalyse von Ram et al. von 2006 [392] auch zurückgezogen [394]. Die aktuellste Metaanalyse [395] erbrachte in neueren Studien im ambulanten Bereich keinen Vorteil für Antibiotika, im stationären Bereich eine Reduktion des Risikos für Rezidive um 23%. Auch in dieser beziehen sich alle Befunde zum intensivstationären Setting auf die Studie von Noura et al. [390].

In Anbetracht der weitgehend ungeklärten Wirksamkeit der Antibiotika aus kontrollierten Studien wurde die Bestimmung von Procalcitonin (PCT) als Kriterium für die Indikation zur Antibiotikatherapie vorgeschlagen [396]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass über vordefinierte Trennwerte für PCT die Rate der Indikationen zur antibiotischen Therapie gegenüber der Standardtherapie ohne kurz- oder langfristige Nachteile von 72 auf 40% gesenkt werden konnte. Allerdings zeigen die Daten keinen Zusammenhang der Anthonisen-Kriterien mit den PCT-Werten, so dass unklar bleibt, was das PCT in dieser Studie tatsächlich angezeigt hat. Darüber hinaus handelt es sich um eine nicht preiswerte und dem Patienten erklärungsbedürftige Strategie. Zusammen mit der mangelnden raschen Verfügbarkeit des PCT-Tests dürfte dies einer breiten Implementierung dieses Vorgehens im Wege stehen.

Schon die Winnipeg-Studie hatte einen Vorteil für Antibiotika nur bei Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen COPD und mindestens zwei von drei Kriterien aus eitrigem Sputum, vermehrter Sputummenge und Dyspnoe gefunden. Neuere Untersuchungen belegen, dass dem Kriterium des eitrigem Sputums die beste Prädiktion für kulturell bakteriell positive Sputa zukommt [397,398]. Allerdings zeigen andere Daten eine geringe Spezifität des eitrigem Sputums [399] sowie keine überzeugende Assoziation zur Keimlast [400]. Dennoch erscheint eine Indikationsstellung über das eitrigem Sputum als der aktuell verlässlichste klinische Prädiktor für das Vorliegen bakterieller Erreger [399,401]. Über den Wert des CRP liegen widersprüchliche Daten vor. Während einige Arbeiten einen CRP-Wert ab 4 mg/dL [402] bzw. ab 1,9 mg/dL [403] als prädiktiv für bakterielle Erreger gefunden haben, konnten andere keinen Trennwert definieren [399]. Andere Autoren haben das CRP als prädiktiv für virale bzw. viral-bakterielle Infektionen gefunden [404].

Auf die potentiellen Kollateralschäden vor allem einer wiederholten und prolongierten Antibiotika-Gabe soll ausdrücklich hingewiesen werden. Trotz erstaunlich geringer Beachtung darf nicht übersehen werden, dass Antibiotika bei COPD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für den Erwerb einer Kolonisation durch *P. aeruginosa* assoziiert sind [405]. Daher muss die erste Regel in der Indikationsstellung für Antibiotika lauten, diese kritisch durchzuführen.

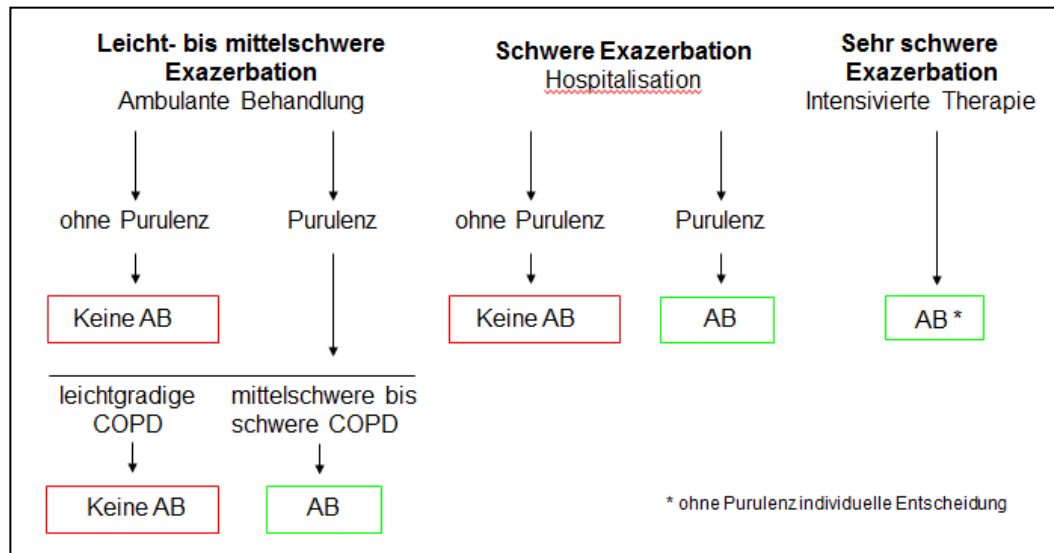


Abb. 8: Differentialindikation der antibiotischen Therapie der akuten Exazerbation. AB = Antibiotika.

Indikation zur Antibiotika-Therapie

Nach aktueller Datenlage sollte eine Antibiotika-Therapie Patienten mit akuter Exazerbation und klinischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion vorbehalten bleiben. Das Vorliegen eines purulenten Sputums ist dabei aktuell das beste Kriterium. Ein solches sollte idealerweise anhand einer Farbskala identifiziert werden, zumindest jedoch die gelblich-grünliche Farbe des Sputums durch den Augenschein validiert werden [397]. Alternativ kann eine Indikationsstellung nach PCT erfolgen [396].

Die Evidenz für einen Vorteil einer antibiotischen Therapie von Patienten mit ambulant behandelbarer akuter Exazerbation ist sehr gering. Bei diesen Patienten sollte auf eine Antibiotikagabe verzichtet werden, wenn keine klinischen Hinweise auf eine bakterielle Besiedelung vorliegen. Ob Patienten mit sehr schwerer akuter Exazerbation (im Wesentlichen solche mit ventilatorischer Insuffizienz) auch ohne purulentes Sputum von Antibiotika profitieren, ist aktuell unklar. Die Indikation muss daher individuell entschieden werden. Die Empfehlungen finden sich in der Abbildung 8 zusammengefasst.

Auswahl und Dauer der antibiotischen Therapie

Mittel der Wahl sind in der kalkulierten Therapie im Regelfall Amoxicillin bzw. (in Abhängigkeit von der lokalen Rate an β -Laktamasebildnern von *H. influenzae*) oder Amoxicillin/Clavulansäure. Alternativ können bei mittelgradigen Exazerbationen Makrolide oder Doxycyclin, bei schwer- bis sehr schwergradigen Exazerbationen Chinolone (Moxifloxacin; Levofloxacin) gegeben werden. Die antibiotische Therapie sollte regelhaft über 5-7 Tage angewendet werden [406-409]. Die meisten stabilen Patienten sind mit 5 Tagen Antibiotika ausreichend behandelt. Auch bei bronchialen Infektionen mit *P. aeruginosa* ist ein Vorteil einer längerdauernden Therapie über 7 Tage hinaus nicht belegt.

Es gibt keine Belege für eine klinische Überlegenheit von sogenannten neueren Substanzen (Chinolone) gegenüber älteren (Penicilline, Makrolide, Tetracycline, Cotrimoxazol) [410,411]. Makrolide weisen allerdings eine Wirkschwäche gegenüber *Haemophilus influenzae* auf, hier scheinen Penicilline und Chinolone hinsichtlich der Eradikationsrate überlegen [411,412].

Relevante Resistenzen sind in Deutschland bei *S. pneumoniae* selten bzw. nicht relevant. MRSA sind extrem seltene Erreger der akuten Exazerbation. *H. influenzae* weist zunehmend Resistenzen gegen

Ampicillin/ β -Laktamasehemmer vom Typ Beta-Lactamase negativ Ampicillin resistent (BLNAR) auf; diese Entwicklung muss auf lokaler Ebene eingeschätzt werden. *M. catharralis* sind regelhaft β -Laktamasebildner. Die Bedeutung von Resistenzen bei Enterobakterien für Patienten mit akuter Exazerbation ist nicht definiert. *P. aeruginosa* bedürfen immer der gezielten Therapie nach Antibiogramm.

Eine kalkulierte Therapie von *P. aeruginosa* (ggf. sogar als intravenöse antipseudomonale Kombinationstherapie) ist in keinem Schweregrad regelhaft erforderlich, auch nicht, wenn Risikofaktoren für *P. aeruginosa* vorliegen; über eine solche kann vielmehr individuell entschieden werden. Dies liegt darin begründet, dass der bakteriellen bronchialen Infektion im Gegensatz zur Pneumonie keine Exzess-Letalität im Falle einer initial inadäquaten antimikrobiellen Therapie zukommt. Eine solche kalkulierte Therapie ist daher nur dann regelhaft indiziert, wenn die Differenzierung zu einer Pneumonie zunächst nicht eindeutig möglich ist.

Eine intravenöse Therapie ist nur bei Patienten mit Unfähigkeit zur Einnahme oraler Medikamente, Resorptionsstörungen oder schwergradigen akuten Exazerbationen erforderlich. Nach Vorliegen der mikrobiologischen Ergebnisse (Kultur, Resistogramm) muss eine entsprechende Adjustierung (Eskalation oder Deeskalation) erfolgen. Patienten mit rezidivierenden akuten Exazerbationen und purulentem Sputum können wiederholte Antibiotikakurse erhalten. Wiederholte Antibiotikagaben mit derselben Substanzklasse implizieren ein erhöhtes Risiko der Resistenzbildung. In diesen Fällen ist daher eine Rotation innerhalb von Substanzklassen zu erwägen (z.B. von Penicillin über Makrolid zu Chinolon).

Zusätzliche Maßnahmen bei der Behandlung akuter Exazerbationen im Krankenhaus

Im Krankenhaus wird der Schweregrad der Exazerbation anhand der Symptome, der arteriellen Blutgase und des Röntgenbildes der Thoraxorgane bestimmt. Zusätzlich müssen die Suche nach den Ursachen der Exazerbation und die Diagnostik etwaiger Begleitkrankheiten unter Einschluss von EKG-Registrierung und Laborstatus rasch erfolgen. Bei respiratorischer Insuffizienz ist die Sauerstoffgabe über eine Nasensonde bzw. Atemmaske sofort einzuleiten.

Ziel der Sauerstofftherapie ist eine adäquate Oxygenierung mit arteriellen PaO_2 -Werten von mehr als 60mmHg bzw. einer Sauerstoffsättigung von mehr als 90%. Eine Kontrolle zur Beurteilung des Erfolges und zur Überprüfung einer unter Sauerstoffgabe auftretenden CO_2 -Retention kann bereits nach 20 Minuten durchgeführt und sollte im Verlauf überprüft werden. Unter stationären Bedingungen mit Kontrolle der Herzfrequenz können kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika höher dosiert und auch parenteral appliziert werden, bei fehlender Besserung mit Anticholinergika und ggf. auch mit Theophyllin kombiniert werden.

Diuretika sind bei peripheren Ödemen und erhöhtem Jugularvenendruck indiziert. Für die Initialtherapie ist die Gabe von 40 mg Furosemid i.v. empfehlenswert. Die Flüssigkeitsbilanz ist sorgfältig zu überwachen. Eine leicht zu trinkende orale Zusatzernährung oder die Ernährung über eine Magensonde können notwendig werden, wenn der Patient infolge ausgeprägter Atemnot keine Nahrung zu sich nimmt. Bei immobilisierten Patienten, bei Patienten mit Polyglobulie, Dehydratation, bei Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz und/oder thromboembolischen Erkrankungen sollte eine Heparinisierung erfolgen, wobei niedermolekulare Heparine wie Standardheparine einsetzbar sind.

7.3 Nichtmedikamentöse Therapie der akuten pulmonalen Insuffizienz

Die Therapie der akuten pulmonalen Insuffizienz besteht primär in der Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) und damit in der Sauerstoffgabe.

7.3.1 Sauerstoff

Eine Sauerstoffgabe kann grundsätzlich über Nasenbrillen oder Gesichtsmasken erfolgen. Gesichtsmasken verfolgen das Ziel einer Reservoir-Erhöhung, was höhere FiO_2 -Konzentrationen erlaubt, insbesondere bei Verwendung eines zusätzlich angehängten Nicht-Rückatembeutels.

Unter Sauerstoffinsufflation besteht aber immer auch die Gefahr, dass es bei ko-existenter Einschränkung der Atempumpfunktion zu einem PaCO_2 -Anstieg kommt. Vor diesem Hintergrund ist bereits vor über 50 Jahren der Begriff der „kontrollierten Sauerstofftherapie“ (controlled oxygen therapy) eingeführt worden [413]. In diesem Sinne wird eine Oxygenierung angestrebt, welche den Patienten aus dem kritischen Gefahrenbereich der Hypoxämie heraushebt, aber den Atemantrieb nicht maximal unterdrückt. Dies gelingt entweder über die Zufuhr einer definierten FiO_2 (in der Regel 28% [414]) über entsprechende Ventil-gesteuerte Sauerstoffmasken (Venturi-Maske). Alternativ wird bei einer kontrollierten Sauerstofftherapie via Monitoring eine Sauerstoffsättigung zwischen 91 und 92% angestrebt und damit die Sauerstoffzufuhr ebenfalls so begrenzt, dass der Atemantrieb nicht zu sehr reduziert wird. Studiendaten zeigen hier, dass auch Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hyperkapnie in der Regel keinen wesentlichen und klinisch relevanten PaCO_2 -Anstieg entwickeln [415].

7.3.2 High-Flow-Sauerstoff

Unter einer High-Flow-Sauerstoffgabe wird ein befeuchtetes und erwärmtes Luft-Sauerstoff-Gemisch über Nasenkanülen mit einer hohen Flussrate von 20-60 Liter/min appliziert [416]. Dabei kann die FiO_2 variiert werden. Die hohen Flussraten bedingen eine geringgradige Erhöhung des Druckes in den oberen Atemwegen, typischerweise zwischen 1,5 und 7,5 cmH_2O . Die Folge ist auch eine gewisse Auswaschung von CO_2 , weshalb unter einer High-Flow-Sauerstoffgabe auch unter hoher FiO_2 -Einstellung kein Anstieg, sondern eher ein tendenzieller Abfall des PaCO_2 und auch eine Abnahme der Atemarbeit erzielt werden können [416]. Die Erwärmung (37 Grad Celsius) sowie die Befeuchtung (Wassergehalt von 44 mg $\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$) bedingen außerdem eine gute Verträglichkeit ohne Austrocknung und Entzündung der Schleimhäute.

Eine aktuelle Studie konnte die Überlegenheit der High-Flow-Sauerstoffgabe gegenüber der konventionellen Sauerstoffgabe und auch gegenüber der nichtinvasiven Beatmung (NIV) bei Patienten mit rein hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz darlegen [417]. Als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bestand bei den Studien-Patienten in erster Linie eine Pneumonie, nicht notwendigerweise aber auf dem Boden einer COPD. Dennoch konnte in der Studie eindrucksvoll gezeigt werden, dass unter High-Flow-Sauerstoff-Gabe die Intubationsrate am geringsten gewesen war, insbesondere bei schwerer respiratorischer Insuffizienz mit einem Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) von < 200 mmHg. Auch wenn die High-Flow-Sauerstoff-Gabe noch mit wenigen Studiendaten untermauert ist, wird sie bereits jetzt bei schwerer respiratorischer Insuffizienz der konventionellen Sauerstofftherapie vorgezogen [418].

7.3.3 Nichtinvasive Beatmung (NIV)

Bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz kann eine nichtinvasive Beatmung den Gasaustausch verbessern [419]. Sie kann entsprechend zur Vermeidung einer Intubation bei schwerer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz zum Einsatz kommen. Physiologisch besteht das Ziel in einer Rekrutierung von Alveolen mit der Folge einer Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses [420]. Voraussetzung hierfür ist allerdings die kontinuierliche Anwendung der NIV, da auch ein kurzes Pausieren der positiven Druckanwendung innerhalb kurzer Zeit zu einem alveolären De-Rekrutment mit der Folge einer akuten respiratorischen Verschlechterung führen kann. Die NIV-Erfolgsrate bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ist jedoch deutlich niedriger als bei einem akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen. Entsprechend sollte die NIV bei dieser Indikation bei ausgewählten Patienten in ausgewiesenen Zentren erfolgen, die viel Erfahrung mit dem Umgang mit der NIV bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz haben. Bezüglich der Wichtigkeit von Indikationskriterien, Kontraindikationen, Auflagen für das Monitoring, Abbruchkriterien und logistischen Voraussetzungen sei auf die aktuelle Fassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zur Anwendung der NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz hingewiesen [420].

Wie oben beschrieben, ist die High-Flow-Sauerstoffgabe allerdings der NIV bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz zumindest in einer großen Studie überlegen gewesen [417]. Zusätzlich muss von einer besseren Toleranz ausgegangen werden. Aus diesen Gründen sollte die High-Flow-Sauerstoffgabe bei akutem hypoxämischen respiratorischem Versagen als primäres Therapieverfahren angesehen werden, obwohl noch weitere Studiendaten zu erheben sind und die NIV in einem erfahrenen Zentrum weiterhin als Alternative gelten kann.

7.4 Nichtmedikamentöse Therapie der akuten ventilatorischen Insuffizienz

Als Therapiemaßnahme erster Wahl bei respiratorischer Azidose im Rahmen einer hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz wird die NIV angesehen.

7.4.1 Nichtinvasive Beatmung (NIV) und invasive Beatmung

Es gilt als wissenschaftlich belegt, dass durch einen frühzeitigen Einsatz der NIV zusätzlich zur Standardtherapie die Intubationsrate sowie die Komplikationsrate gesenkt, die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt und die Prognose verbessert werden können [420-422]. Die besten Erfolge sind für den pH-Bereich 7,35 bis 7,20 etabliert, wobei auch Patienten mit schwerstgradiger respiratorischer Azidose ($\text{pH} < 7,20$) in erfahrenen Zentren von einer NIV profitieren können [420,422]. Auch hier sei bezüglich der weiteren Indikationsstellung, der Kontraindikationen, der Abbruchkriterien, des notwendigen Monitorings und weiterer logistischer Voraussetzungen auf die entsprechende Leitlinie der DGP verwiesen [420].

Trotz der positiven Studienlage kommt es im klinischen Alltag immer wieder zu einem NIV-Versagen. Dabei wird zwischen dem frühen NIV-Versagen innerhalb der ersten Stunden und einem späten NIV-Versagen, welches auch Tage nach zunächst erfolgreicher NIV-Einleitung erfolgen kann, unterschieden [421,423,424]. Ein NIV-Versagen mit konsekutiver Intubation geht mit eingeschränkter Prognose einher, insbesondere bei einem späten NIV-Versagen [423-425]. Dabei zeigen epidemiologische Daten, dass die Prognose bei NIV-Versagen sogar schlechter ist als bei primärer Intubation [425]. Aus diesem Grund bedarf es eines engmaschigen Monitorings mit dem Ziel, den Zeitpunkt der Intubation nicht unnötig hinauszuzögern, da die Intubation des Patienten und die sich anschließende invasive

Beatmung bei NIV-Versagen oder Unmöglichkeit der NIV aus anderen Gründen nach wie vor etablierte Methoden darstellen.

7.4.2 Extrakorporale CO₂-Elimination

Aufgrund verbesserter technischer Möglichkeiten und auch im Zuge erster positiver Studienergebnisse ist es insbesondere in den letzten Jahren in Deutschland zu einem sprunghaften Anstieg des Gebrauchs extrakorporaler Verfahren auf den Intensivstationen gekommen [426]. Hier stehen zunächst Verfahren zur extrakorporalen Oxygenierung (insbesondere bei einem ARDS), aber auch zur extrakorporalen CO₂-Elimination zur Verfügung [426,427]. Vorteile für die extrakorporale CO₂-Elimination sind insbesondere für die COPD beschrieben. Hier kann das Verfahren sowohl zur Vermeidung einer Intubation bei drohendem NIV-Versagen als auch zur Verkürzung der Dauer einer invasiven Beatmung nach stattgehabter Intubation stattfinden [428-430]. Grundsätzlich stehen arterio-venöse Verfahren, die den körpereigenen Druckgradienten zwischen arteriellem und venösem System nutzen, sowie pumpengetriebene veno-venöse Verfahren zur Verfügung [427]. Erste Studien zeigen in der Tat Vorteile für diese extrakorporalen Verfahren auch hinsichtlich der Intubationsvermeidung [428-430]. Allerdings werden sowohl geräteseitige Komplikationen (insbesondere das Clotting) als auch patientenseitige Komplikationen (insbesondere Blutungen) beschrieben [427]. Vor diesen Hintergründen kann eine breite Anwendung extrakorporaler Verfahren zur CO₂-Elimination nicht empfohlen werden. Das Therapieverfahren ist aber vielversprechend und sollte primär an erfahrenen Zentren vor allen Dingen im Rahmen wissenschaftlicher Studien zum Einsatz kommen [427,431].

7.5 Prävention von weiteren Exazerbationen

Im Rahmen einer Exazerbation ist zu prüfen, ob der Patient die für ihn adäquaten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien erhält, um die Entwicklung einer weiteren Exazerbation zu verhindern. In der Tabelle 16 sind alle Massnahmen aufgeführt, für die in Studien signifikante Effekte auf Exazerbationen gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Literaturzitate finden sich in Kapitel 5.

Interventionsart	Intervention
Bronchodilatoren	LABAs
	LAMAs
	LAMA/LABA
Therapien mit Kortikosteroiden	LABA/ICS
	LAMA/LABA/ICS
Anti-entzündlich (ohne Steroide)	Roflumilast
Antiinfektiva	Influenzavakzine
	Langzeitgabe von Makroliden
Mukoregulatoren	N-Acetylcystein
	Carbocistein
	Cineol
Verschiedenes	Rauchentwöhnung
	Patientenschulung
	Rehabilitation
	Lungenvolumenreduktion

Tab. 16: Interventionen mit signifikanten Auswirkungen auf das Exazerbationsrisiko.

7.6 Follow-Up Untersuchungen nach Exazerbationen

Die ersten Wochen nach einer höhergradigen Exazerbation, insbesondere wenn die Patienten wegen der Exazerbation hospitalisiert werden mussten, stellen eine vulnerable Phase dar. So wurde gezeigt, dass mehr als 30% der Patienten mit einer im Krankenhaus behandelten Exazerbation in den ersten 90 Tagen wieder mit der gleichen Diagnose ins Krankenhaus aufgenommen werden [432]. Darüber hinaus sind Patienten in den ersten Wochen nach einer Exazerbation durch kardiovaskuläre Ereignisse gefährdet [433]). Vor diesem Hintergrund ist es aus unserer Sicht geboten, dass Patienten in den ersten 4 Wochen nach einer Exazerbation re-evaluiert werden.

Empfehlungen für Follow-Up Untersuchungen in den Wochen 1 bis 4 nach einer Exazerbation

- Evaluation der klinischen Situation (evt mit Labor- und Lungenfunktionsuntersuchungen) inklusive Komorbiditäten
- Überprüfung der Therapie für COPD und Komorbiditäten
- Überprüfung der Inhalationstechnik
- Exazerbationsmedikation (systemische Kortikosteroide, Antibiotika) abgesetzt?
- Evaluation der Notwendigkeit einer LTOT

Gegebenenfalls sollte eine weitere Re-evaluation 12-16 Wochen nach Exazerbation erfolgen.

8.0 Komorbiditäten bei COPD

- E34 Komorbiditäten der COPD sollten proaktiv diagnostiziert und leitliniengerecht therapiert werden.
- S12 Die Mehrzahl der Patienten verstirbt nicht an der COPD, sondern an kardiovaskulären Erkrankungen und am Lungenkarzinom.
- S13 Eine abschließende Aussage zum Lungenkarzinomscreening bei Patienten mit COPD kann derzeit nicht getroffen werden.

8.1 Häufigkeit und klinische Relevanz von Komorbiditäten

Die COPD ist häufig mit Begleiterkrankungen vergesellschaftet [434]. Diese Komorbiditäten oder auch systemischen Manifestationen der COPD nehmen signifikant Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten [91,192]. Ätiologisch wird das gehäufte Auftreten von Komorbiditäten bei Patienten mit COPD durch das Rauchen, körperliche Inaktivität, chronische Entzündungsreaktionen und vorzeitige Alterungsmechanismen erklärt [435,436]. Allerdings sind kausale Zusammenhänge zwischen COPD und Komorbiditäten bisher nur ungenügend untersucht, und das gemeinsame Auftreten könnte auch Ausdruck einer allgemeinen chronischen Entzündungsreaktion sein [437]. Komorbiditäten sollten proaktiv diagnostiziert werden, da anamnestische Angaben häufig nicht genügen [438]. Die Behandlung der Komorbiditäten richtet sich nach den Therapieempfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften [36].

8.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

COPD ist mit einem 2,5 fach höheren Gesamtrisiko für alle kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, wobei die häufigsten Entitäten (koronare Herzerkrankung mit und ohne stattgehabten Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, peripher-arterielle Verschlusskrankheit) jeweils ungefähr das gleiche Risiko aufweisen [439]. Für die zerebrovaskulären Erkrankungen hingegen ist das Risiko eines

gehäuften Auftretens bei COPD Patienten gegenüber Kontrollkollektiven nur tendenziell erhöht [439] und das Risiko eines Schlaganfalls nicht unabhängig vom Rauchen [440].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass COPD-Patienten signifikant zu der kardiovaskulären Mortalität, die die globale Todesfallstatistik anführt, beitragen. So beträgt der Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen an der Gesamtmortalität von Patienten mit COPD etwa 20% [441]. Insbesondere in den leichteren Stadien der COPD sind kardiovaskuläre Erkrankungen eine der führenden Todesursachen [192]. So ist das Risiko zu versterben bei Patienten mit moderater Atemwegsobstruktion und kardiovaskulären Erkrankungen höher als das Risiko von Patienten mit schwerer COPD ohne kardiovaskuläre Erkrankungen [442]. Unabhängig vom Rauchstatus haben Patienten mit COPD und weiteren etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus und/oder Diabetes mellitus immer ein höheres Risiko zu versterben als Patienten im gleichen Schweregrad ohne diese Risikofaktoren [442]. Die Zeit während und nach einer Exazerbation erhöht das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse deutlich und wird als eine sehr vulnerable Periode angesehen [443]. Verschiedene entzündlich-prothrombotische Prozesse könnten für diese zeitlichen Zusammenhänge verantwortlich sein [443].

Therapeutisch wird in der Behandlung der kardiovaskulären Erkrankungen nicht unterschieden zwischen Patienten mit COPD und primär kardiovaskulären Patienten ohne COPD [36]. Diese Einschätzung basiert nicht zuletzt auf verschiedenen retrospektiven Analysen, die klare Überlebensvorteile von Patienten mit COPD unter etablierten kardiovaskulären Therapiemodalitäten (z.B. Statine) aufzeigen [444,445] und schließt explizit die kardi selektiven Beta-Blocker mit ein [446,447]. Prospektive Studien zur kardiovaskulären Therapie von Patienten mit COPD fehlen. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur präventiven Gabe von Simvastatin in der Verhinderung von Exazerbationen von Patienten mit COPD war für die Fragestellung der kardiovaskulären Protektion nicht hilfreich, weil Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil und einer entsprechenden Indikation für Statine von der Studienteilnahme ausgeschlossen blieben [448].

Eine begleitende Herzinsuffizienz wird häufig bei Patienten mit COPD diagnostiziert [449]. Ätiologisch wurde dies bisher immer der hohen Prävalenz einer ischämischen oder hypertensiven Herzerkrankung, sowie in den höheren Schweregraden einer in der Regel leichteren Form der sekundären pulmonalen Hypertonie zugeordnet [449]. Jüngere Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen Lungenüberblähung, reduzierter Herzfüllung und vermindertem Schlag-, bzw. Herzzeitvolumen auf [450,451]. Sowohl eine pharmakologische als auch eine chirurgische Lungen-entblähende Therapie haben hier zu einer verbesserten Herzfüllung geführt [452,453]. Eine spezifische Therapie der sekundären pulmonalen Hypertonie von Patienten mit COPD sollte außerhalb von klinischen Studien und ggfs. individualisierten Heilversuchen derzeit nicht durchgeführt werden, da eine entsprechende Therapie in kleineren Studien häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen und einer schlechteren Oxygenierung führte [454,455]. Hier steht die konsequente Therapie der Grunderkrankung mit Tabakentwöhnung, intensivierter Bronchodilatation und Sauerstofftherapie im Vordergrund [456].

8.3 Lungenkarzinom

Die COPD ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms. Verschiedenen Untersuchungen zufolge ist das Risiko zwei- bis sechsmal höher als bei rauchenden Kontrollkollektiven [436]. Ein besonderes Risikokollektiv scheinen COPD-Patienten mit einem Alter von mehr als 60 Jahren, mehr als 60 Packungsjahren, einem Body-Mass-Index von weniger als 25

kg/m² und Lungenemphysem zu sein [457]. Lungenkarzinome wiederum sind eine der führenden Todesursachen von Patienten mit COPD [91,192,441], insbesondere in den leichteren Stadien [192]. Bis zu 50% der Todesfälle können hier auf Lungenkarzinome zurückgeführt werden [441]. Die Therapie des Lungenkarzinoms unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Therapie bei Patienten ohne COPD mit der Ausnahme, dass die chirurgische Resektion und damit potentiell kurative Therapie von resektablen Tumoren bei eingeschränkter Lungenfunktion nicht immer möglich ist. Insgesamt ist die Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom und COPD schlechter als die Prognose von Lungenkarzinom-Patienten ohne COPD [458].

In den letzten Jahren ist zunehmend das Screening für Lungenkarzinome mit Niedrigdosis-Computertomographie in Hochrisikopopulationen in den Fokus gerückt. In einer großangelegten Studie in den USA konnte bei einem Risikokollektiv von 53.445 Rauchern oder Ex-Rauchern (nicht länger als 15 Jahre Beendigung des Rauchens bei Beginn des Screenings) mit mehr als 30 Packungsjahren in einem Alter von 55 bis 74 Jahren eine lungenkarzinomspezifische relative Mortalitätssenkung um 20% gezeigt werden [459]. Eine weitere Analyse in einer Subgruppe von 18.714 Studienteilnehmern mit durchgeführter Spirometrie ergab, dass es bei den 6.436 Teilnehmern mit spirometrischer COPD gegenüber den Teilnehmern ohne Atemwegsobstruktion nur wenig Überdiagnosen und einen Trend zu den frühen Stadien gab, allerdings stehen die Mortalitätsdaten hier noch aus [460]. Eine posthoc Analyse einer dänischen Screeningstudie für Lungenkarzinom konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität bei Teilnehmern mit COPD aufweisen [461]. Für Deutschland wird derzeit ein flächendeckendes Screening von Risikopopulationen nicht empfohlen, da die Risiken der praktischen Umsetzbarkeit in weniger erfahrenen Zentren und das Risiko der kumulativen Strahlendosis nicht hinreichend geklärt sind [462]. Diese Punkte treffen derzeit grundsätzlich auch auf Patienten mit COPD zu, zumal Überlebensvorteile bisher nicht für Patienten mit COPD gezeigt werden konnten.

8.4 Osteoporose

Circa ein Drittel der Patienten mit COPD haben eine Osteoporose [463]. Die Prävalenz nimmt mit dem Schweregrad zu. Entsprechend sind das Ausmaß der Lungenüberblähung bzw. der Emphysemschweregrad prädiktive Faktoren [464]. Zudem sind Patienten mit einem niedrigen BMI, niedriger fett-freier Masse (auch bei normalen BMI) und dauerhafter systemischer Kortikosteriodtherapie besonders gefährdet [463]. Analog der Allgemeinbevölkerung haben Frauen möglicherweise eine höhere Prävalenz als Männer [463]. Die Therapie mit ICS konnte bisher nicht sicher in den Zusammenhang mit einem Abbau der Knochendichte gestellt werden [133]. Therapeutisch wird nicht unterschieden zwischen Osteoporose-Patienten mit und ohne COPD.

8.5 Muskeldysfunktion

Eine Muskeldysfunktion der Extremitätenmuskulatur mit Abnahme der Muskelmasse wird als eine der systemischen Konsequenzen der Erkrankung angesehen [465]. Neben anderen Faktoren scheint die körperliche Inaktivität hier eine Schlüsselrolle zu spielen [465]. So ist der jährliche Verlust an Muskelmasse 5 mal höher bei Patienten, die körperlich sehr inaktiv sind [466]. Daher wird dem Muskel-Training und der regelmäßigen körperlichen Aktivität eine außerordentliche Bedeutung in der Therapie beigemessen [465].

8.6 Metabolisches Syndrom / Diabetes

In den Industrieländern haben circa 50% der Patienten mit COPD ein begleitendes metabolisches Syndrom [467-469]. Anhand des klinischen Risikoprofils (Dyslipidämie, arterieller Hypertonus und Insulinresistenz bzw. Diabetes) und der höheren systemischen Inflammation ist zu vermuten, dass die COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom. Eine prospektive Komorbiditäten-Studie bei COPD wird hier weitere Erkenntnisse bringen [470].

8.7 Mentale Erkrankungen

Angst und Depression kommen häufig bei Patienten mit COPD vor. Luftnot, fehlende Belastbarkeit und Einschränkungen im Alltag führen zu vermindertem Selbstwertgefühl und sozialer Isolation. Insbesondere der multimodalen pneumologischen Rehabilitation kommt hier eine entscheidende Rolle in der Therapie zu [471]. Aktuelle randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zur medikamentösen antidepressiven Therapie von Patienten mit COPD liegen nicht vor [471]. Daher wird bei entsprechender Indikation zur medikamentösen Therapie derzeit nicht unterschieden zwischen depressiven Patienten mit oder ohne COPD.

9.0 Arbeitsmedizinische Aspekte

E35 Berufliche Noxen können eine COPD verursachen, deshalb soll bei jedem Patienten mit einer COPD in der Arbeitsanamnese nach langjähriger hoher beruflicher Exposition gegenüber anorganischen Stäuben, organischen Stäuben und irritativ wirkenden Gasen, Dämpfen sowie Rauchen gefragt werden.

9.1 Bronchitis und COPD durch arbeitsbedingte Einwirkungen

International ist die „berufsbedingte Bronchitis“ (occupational bronchitis) ein feststehender Begriff und wird als Folge einer Exposition gegenüber irritativ wirkenden Dämpfen, Stäuben Gasen und Rauchen am Arbeitsplatz angesehen. Der Tätigkeits-attributable, also ursächlich arbeitsbedingte Anteil durch Einatmung von Schadstoffen am Arbeitsplatz an der COPD bei Nichtrauchern wird auf 31% geschätzt [472]. Bei Nichtrauchern ist die berufliche Exposition gegenüber solchen Noxen mit einem mehr als verdreifachten Risiko für die Entwicklung einer COPD verbunden [473]. Bei Rauchern ist dieser Anteil schwieriger quantifizierbar. Als gefährdend für eine COPD sind unter anderem Tätigkeiten mit langjähriger hoher beruflicher Exposition gegenüber a) anorganischen Stäuben, b) organischen Stäuben, und c) irritativ wirksamen Gasen anzusehen (siehe Tabelle 17, Übersicht bei [474]).

Die beruflich verursachte chronische (nicht-obstruktive) Bronchitis kann als Vorstufe einer COPD und damit als Hinweis auf eine vermehrte Exposition gegenüber Irritantien des Atemtraktes angesehen werden.

Tätigkeiten mit langjähriger hoher beruflicher Exposition (Beispiele)	
Anorganische Stäube [475-477]	<ul style="list-style-type: none"> - Bergbautätigkeiten (Kohle, Quarz) - Tunnelbauer - Metallschmelzprozesse - Koksofenarbeiter - Asphaltarbeiter - Zementarbeiter - Schweißer - Cadmiumarbeiter - Passivrauchexponierte (Gastronomie) - Personen mit beruflicher Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen
Organische Stäube [476,478,479]	<ul style="list-style-type: none"> - Landwirtschaftliche Tätigkeiten (Schweine- und Putenmast, seltener Milchviehwirtschaft) - Textilindustrie, Arbeiten mit Rohbaumwolle (u.a. mit Endotoxinexposition) - Arbeiten mit Flachs, Jute (u.a. mit Endotoxinexposition) - Arbeiten in der Getreideverladung (u.a. mit Endotoxinexposition) - Arbeiten mit Exposition gegenüber Holzstäuben (Hartholz)
Irritativ wirksame Gase [476,480]	<ul style="list-style-type: none"> - Ozon - Schwefeldioxid - Chlorgas, Ammoniak, Alkohole, Formaldehyd

Tab. 17: Tätigkeiten mit langjähriger hoher beruflicher Exposition

9.2 Bronchitis und COPD im Unfall- und Berufskrankheitenrecht

Die alleinige Bronchitis ohne obstruktive Lungenfunktionseinschränkung erfüllt in Deutschland nicht die unfallversicherungsrechtlichen Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit nach § 9 Abs. 1 oder 2 des Sozialgesetzbuchs (SGB) VII. Analoges gilt für Österreich mit § 177 und Anlage 1 des Allgemeinen Sozialversicherungsgesetzes (ASVG).

Die Anerkennung einer COPD als Berufskrankheit ist in Deutschland im Wesentlichen unter den BK-Nummern 4302, 1315 und 4111 möglich, wobei unter den erstgenannten beiden Nummern der asthmatische Phänotyp gegenüber dem COPD-Phänotyp im Vordergrund steht. In Österreich wird dies im Wesentlichen unter der BK 41 abzuhandeln sein. Im Unterschied zu Deutschland ist in Österreich die Anerkennung der COPD als Berufskrankheit nicht zwingend an die Aufgabe der Tätigkeit gebunden, allerdings aber an einen objektiven Nachweis einer Leistungsminderung von Atmung oder Kreislauf.

Nach epidemiologischen Studien werden bei Beschäftigungen mit langjähriger Untertage-Tätigkeit im Steinkohlenbergbau Erkrankungen an chronischer obstruktiver Bronchitis oder Lungenemphysem signifikant gehäuft angetroffen. Dies trifft auch zu, wenn radiologische Zeichen einer eindeutigen Silikose nicht vorliegen. Es gelang bei dieser Personengruppe, eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Einatmen der Staubmenge und der Häufigkeit des Auftretens von chronischer obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem nachzuweisen. Zur Prüfung des Vorliegens der entsprechenden deutschen Berufskrankheit 4111 bedarf es der Errechnung der kumulativen

Feinstaubdosis, in Österreich ist dies entbehrlich. Die Dokumentation der Staubexposition im deutschen Steinkohlenbergbau ist seit den 60er Jahren praktisch lückenlos, so dass nachvollziehbare individuelle Abschätzungen der kumulativen Feinstaubdosis möglich sind. Die kumulative Feinstaubdosis ergibt sich aus der Feinstaubkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz in mg/m^3 multipliziert mit der Anzahl der Expositionsjahre, bezogen auf jährlich 220 gefahrene Schichten zu je 8 Stunden Dauer.

Weiterhin kann eine COPD Begleiterkrankung einer Pneumokoniose sein, also einer Lungenveränderung durch eingeatmeten (vorrangig quarzhaltigen) Staub. Hier kommen in Deutschland die BK-Nummern 4101 (ggfs. 4102), in Österreich die BK-Nr. 26 in Frage.

Sofern die entsprechenden unfallversicherungsrechtlichen Voraussetzungen gegeben sind, sind die funktionsanalytisch nachweisbaren obstruktiven Folgezustände unter der jeweils für die Substanz zutreffenden BK-Nummer zu entschädigen. Tabelle 18 enthält die hier vorrangig in Frage kommenden BK-Nummern nach deutschem Recht in der Fassung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 01.08.2017 sowie nach österreichischem Recht in der Fassung vom 01.01.2014.

Eine Bronchitis kann Folge eines Arbeitsunfalles sein, z. B. nach lokalisierten Entzündungen, Kontusion, Verletzung der großen Atemwege, Inhalationsintoxikation oder nach unfallbedingten neurologischen Erkrankungen.

Sofern haftungsbegründende und haftungsausfüllende Kausalität aus unfallversicherungsrechtlicher und gutachterlicher Sicht bejaht werden und ggf. (in Deutschland, nicht jedoch in Österreich) die gefährdende Tätigkeit aufgegeben ist (Deutschland: BK 4302, 1315;), ist die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) vom Gutachter einzuschätzen. Diese richtet sich nach anamnestischen, klinischen und funktionsanalytischen Kenngrößen. Von wesentlicher Bedeutung ist die Längsschnittbeurteilung der Erkrankung, d. h. es ist in aller Regel erforderlich, auf früher erstellte Originalbefunde zurückzugreifen. Die zwischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Unfallversicherung konsentiertere Reichenhaller Empfehlung hat deutlich zur flächendeckenden Qualitätsverbesserung in der Begutachtung auch der COPD als Berufskrankheit beigetragen [481].

9.3 Diagnosestellung und Beurteilung des Kausalzusammenhangs im Einzelfall (siehe [474])

Die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung muss im Vollbeweis gesichert sein. Wichtig ist die Dokumentation einer bronchialen Obstruktion noch vor Beginn einer medikamentösen Therapie. Die Obstruktion ist, charakterisiert durch die Verminderung des Quotienten von FEV_1/FVC (im gleichen Atemmanöver gemessen). Die Diagnose eines Lungenemphysems ist schwieriger zu stellen und erfordert oft eine Computertomographie des Thorax, für die Emphysemdiagnostik bei der BK 4111 wird noch die Konsensempfehlung [482] herangezogen.

Bei begründetem Verdacht auf eine Berufskrankheit ist eine Verdachtsanzeige erforderlich. Sofern ein Erkrankter nie geraucht hat und somit die häufigste außerberufliche Ursache einer COPD wegfällt, fällt es oft leicht, die arbeitsbedingten Expositionen als Krankheits-ursächlich zu benennen. Bei Rauchern und Ex-Rauchern mit gleichzeitiger beruflicher Exposition gegenüber Auslösern einer COPD (z. B. bei rauchenden Schweißern) wird hingegen vielfach fälschlich der berufliche Anteil gar nicht bedacht, so dass Meldungen des Verdachts einer Berufskrankheit bei Rauchern mit einer COPD häufig fälschlich unterbleiben. Die detaillierte Aufarbeitung der konkurrierenden Expositionen wird oft nur im Rahmen einer wissenschaftlichen Zusammenhangsbegutachtung möglich sein. Hier muss der Gutachter prüfen,

ob alle relevanten Fakten ausreichend ermittelt wurden. Wegen der kumulativen Wirkung irritativer und toxischer Stoffe hinsichtlich der Entstehung einer Berufskrankheit COPD ist die Vollständigkeit der Ermittlung besonders wichtig. Der zeitliche Verlauf zwischen Expositionsbeginn und dem Auftreten der Beschwerden ist ebenfalls zu berücksichtigen. Für Einzelheiten der Kausalitätsbeurteilung bei der COPD sei auf die Reichenhaller Empfehlung [481] verwiesen. Der in Deutschland für die Anerkennung einer BK 4302 (noch) erforderliche Unterlassungszwang erfordert besonderes Fingerspitzengefühl hinsichtlich der wünschenswerten Erhaltung des Arbeitsplatzes unter verbesserten Expositionsbedingungen. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit richtet sich nach der Reichenhaller Empfehlung, in deren neuester Version [481] die therapeutischen Unterschiede zwischen Asthma und COPD Eingang gefunden haben.

9.4 COPD im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehindertenrecht

Hinsichtlich des gutachterlichen Vorgehens im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehindertenrecht sei in Deutschland auf die Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) verwiesen, in Österreich wird der Grad der Behinderung auf Grund der Richtsatzverordnung ermittelt.

9.5 Prävention am Arbeitsplatz

Zur Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen sei auf die entsprechende interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin verwiesen [483].

Als allgemeinen Staubgrenzwert hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Konzentration der alveolengängigen Fraktion (A-Fraktion) für granuläre biobeständige Stäube (GBS) von $0,3 \text{ mg/m}^3$, bezogen auf eine Dichte der Stäube von 1 g/cm^3 , und eine Konzentration des einatembaren Anteils (E-Fraktion) von 4 mg/m^3 festgesetzt. Überschreitungen sind für die E-Fraktion zulässig, wobei die Höhe der zulässigen Überschreitungen das Zweifache des genannten allgemeinen Staubgrenzwertes nicht übertreffen sollte. In Österreich beträgt der MAK-Wert für biologisch „inerte“ Schwebstoffe 10 g/m^3 für die einatembare Fraktion und 5 mg/m^3 für die alveolengängige Fraktion als Tagesmittelwert. Als Kurzzeitwert (15 min) wird das Zweifache dieser Werte zugelassen. Der Kurzzeitwert darf innerhalb von acht Stunden höchstens zwei Mal erreicht werden.

Die Einhaltung des allgemeinen Staubgrenzwertes soll unspezifische Wirkungen auf die Atemorgane verhindern. Er ist anzuwenden für schwer lösliche oder unlösliche Stäube, die nicht anderweitig reguliert sind, oder für Mischstäube. Bei Einhaltung des Allgemeinen Staubgrenzwertes ist mit einer Gesundheitsgefährdung nur dann nicht zu rechnen, wenn sichergestellt ist, dass keine zusätzlichen stoffspezifischen toxischen Wirkungen des Staubes zu erwarten sind.

Hinsichtlich gasförmiger Schadstoffe, die geeignet sind, obstruktive Atemwegserkrankungen auszulösen, schützt nach heutigem Wissensstand die Einhaltung aktuell wissenschaftlich begründeter Grenzwerte (MAK-Werte), die meist als Arbeitsplatzgrenzwerte vom Gesetzgeber übernommen werden, vor der Entstehung solcher Atemwegserkrankungen. Wichtig ist dabei, darauf zu achten, dass auch die vorgegebene Begrenzung der Expositionsspitzen eingehalten wird.

a. Möglichkeiten, die COPD zu subsumieren, in der deutschen Liste der Berufskrankheiten vom 22.12.2014

BK-Nr. 4302

„Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

BK-Nr. 1315

„Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

BK-Nr. 4111

„Chronische obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlenbergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von in der Regel 100 Feinstaubjahren [(mg/m³) x Jahre]“

b. Möglichkeiten, die COPD zu subsumieren, in der österreichischen Liste der Berufskrankheiten vom 01.01.2014

BK-Nr. 41

„Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte Erkrankungen der tieferen Atemwege und der Lunge mit objektivem Nachweis einer Leistungsminderung von Atmung und Kreislauf“

Auslöser	BK-Nummer (D)	BK-Nummer (Ö)
Chrom	1103	8
Vanadium	1107	50
Fluor	1308	ggfs. 41
Quarz	4101, 4102	26
Asbest	4103	27
Aluminium	4106	28
Nickel	4109	49
Steinkohlengrubenstäube unter Tage	4111	ggfs. 41
Verschimmelter Heu, Stroh, Pilze	4201	43
Rohbaumwolle, -Flachs, -Hanf	4202	44

Tab. 18: Beispiele möglicher Auslöser von Erkrankungen der Atemwege und Lunge, bei denen im weiteren Sinne obstruktive Ventilationsstörungen vorkommen können.

10.0 Literaturverzeichnis

- 1 Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007; 61: e1-40
- 2 Block LH, Burghuber OC, Hartl S et al. [Austrian Society for Pulmonary Diseases and Tuberculosis. Consensus concerning the management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Revised draft 2004]. *Wiener klinische Wochenschrift* 2004; 116: 268-278
- 3 Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/>
- 4 www.AWMF.org
- 5 <http://www.who.int>
- 6 <http://www.erswhitebook.org>
- 7 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532
- 8 National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009
- 9 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750
- 10 Rycroft CE, Heyes A, Lanza L et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 457-494
- 11 American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. Accessed at: <http://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>. 2013
- 12 Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310: 591-608
- 13 Kögler H, Metzdorf N, Glaab T et al. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. *Respir Med* 2010; 104: 1012-1019
- 14 Burgel PR. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J* 2012; 40: 4-6
- 15 Thurlbeck WM, Müller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1017-1025
- 16 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-1343
- 17 Criée CP, Baur X, Berdel D et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 2015; 69: 147-164
- 18 Criée CP, Sorichter S, Smith HJ et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; 105: 959-971
- 19 Enright Md P. Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respir Investig* 2016; 54: 305-311
- 20 Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811-1821
- 21 Albert P, Agustí A, Edwards L et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67: 701-708

- 22 Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 564-573
- 23 Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1213-1218
- 24 Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327: 653-654
- 25 Nelson SB, LaVange LM, Nie Y et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest* 2012; 142: 358-366
- 26 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968
- 27 Barjaktarevic I, Springmeyer S, Gonzalez X et al. Diffusing capacity for carbon monoxide correlates best with tissue volume from quantitative CT scanning analysis. *Chest* 2015; 147: 1485-1493
- 28 [German Society of Pneumology: recommendations for carrying out and evaluating stress tests in pneumology. Cardiorespiratory Interaction Section of the German Society of Pneumology]. *Pneumologie* 1998; 52: 225-231
- 29 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117
- 30 Lutchmedial SM, Creed WG, Moore AJ et al. How Common Is Airflow Limitation in Patients With Emphysema on CT Scan of the Chest? *Chest* 2015; 148: 176-184
- 31 Martinez FJ, Kotloff R. Prognostication in chronic obstructive pulmonary disease: implications for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 489-498
- 32 Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107: 187S-193S
- 33 Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122
- 34 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138
- 35 Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J* 2014; 43: 993-1002
- 36 Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365
- 37 Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA et al. Effect of Fluticasone Furoate and Vilanterol on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 881-888
- 38 Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289
- 39 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
- 40 Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012
- 41 Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704-711
- 42 Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1189-1195

- 43 Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-161
- 44 de Torres JP, Casanova C, Marín JM et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax* 2014; 69: 799-804
- 45 Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-1137
- 46 Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 132-139
- 47 Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 187-192
- 48 Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310
- 49 <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>
- 50 Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014; 69: 72-79
- 51 Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F et al. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J Asthma* 2014; 51: 603-609
- 52 Buffels J, Degryse J, Heyrman J et al. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest* 2004; 125: 1394-1399
- 53 Karsch M, Tilemann L, Schneider A. [Screening for COPD in primary care]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 35-37
- 54 Sundblad BM, Larsson K, Nathell L. Lung function testing influences the attitude toward smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2010; 12: 37-42
- 55 Bize R, Burnand B, Mueller Y et al. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004705
- 56 Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 121: 1-7
- 57 US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins-Domingo K et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 1372-1377
- 58 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-1505
- 59 Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. 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: 1297-1303
- 60 Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953
- 61 Vestbo J, Sørensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823
- 62 Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395-2401

- 63 Voshaar T, App EM, Berdel D et al. [Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]. *Pneumologie* 2001; 55: 579-586
- 64 Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1886-1893
- 65 Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 899-905
- 66 Hay JG, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5: 659-664
- 67 Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297: 1506-1510
- 68 Gross NJ, Petty TL, Friedman M et al. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-1191
- 69 O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317-325
- 70 Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ et al. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91: 804-807
- 71 Higgins BG, Powell RM, Cooper S et al. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415-420
- 72 Vathenen AS, Britton JR, Ebden P et al. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-855
- 73 Disse B, Speck GA, Rominger KL et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64: 457-464
- 74 COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419
- 75 Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 479-501
- 76 Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002876
- 77 Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD009552
- 78 Kesten S, Casaburi R, Kukafka D et al. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 127-136
- 79 Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Engl J Med* 2008; 359: 1543-1554
- 80 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-1103
- 81 Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533
- 82 Jones PW, Singh D, Bateman ED et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; 40: 830-836
- 83 Beier J, Kirsten AM, Mróz R et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013; 10: 511-522

- 84 Kerwin E, Hébert J, Gallagher N et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114
- 85 Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-339
- 86 Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363: 1097-1099
- 87 Beasley R, Singh S, Loke YK et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012; 345: e7390
- 88 Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491-1501
- 89 van Schayck CP, Folgering H, Harbers H et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46: 355-359
- 90 Campbell M, Eliraz A, Johansson G et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1511-1520
- 91 Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789
- 92 Cazzola M, Matera MG, Santangelo G et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362
- 93 Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-1069
- 94 Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750-754
- 95 Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149
- 96 Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
- 97 Kornmann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279
- 98 Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-415
- 99 Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1028-1030
- 100 Polverino E, Gómez FP, Manrique H et al. Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 350-355
- 101 Chapman KR, Rennard SI, Dogra A et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140: 68-75
- 102 McKay SE, Howie CA, Thomson AH et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 227-232
- 103 Murciano D, Auclair MH, Pariente R et al. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521-1525
- 104 Taylor DR, Buick B, Kinney C et al. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 747-751

- 105 Williamson BH, Milligan G, Griffiths K et al. An assessment of major and minor side effects of theophylline. *Aust NZJ Med* 1988
- 106 Zhou Y, Wang X, Zeng X et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603-610
- 107 ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-1670
- 108 Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; 150: 123-130
- 109 Vogelmeier C, Kardos P, Harari S et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008; 102: 1511-1520
- 110 Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A et al. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-262
- 111 van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885
- 112 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-1494
- 113 D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014; 15: 123
- 114 Singh D, Jones PW, Bateman ED et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178
- 115 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD008989
- 116 van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 101-108
- 117 Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1599-1609
- 118 Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109: 1312-1319
- 119 Bateman ED, Chapman KR, Singh D et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92
- 120 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209
- 121 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-2234
- 122 Boardman C, Chachi L, Gavrila A et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29: 129-143
- 123 Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 543-559

- 124 Yang IA, Clarke MS, Sim EH et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002991
- 125 Vestbo J, Anderson JA, Brook RD et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817-1826
- 126 Worth H, Förster K, Eriksson G et al. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1450-1459
- 127 Nannini LJ, Poole P, Milan SJ et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006826
- 128 Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375: 1253-1260
- 129 Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390-398
- 130 Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-512
- 131 Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115
- 132 Johnell O, Pauwels R, Löfdahl CG et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19: 1058-1063
- 133 Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-1465
- 134 Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001-1006
- 135 Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116: 652-657
- 136 Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68: 256-262
- 137 Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145: 1286-1297
- 138 Lee CH, Kim K, Hyun MK et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68: 1105-1113
- 139 Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107
- 140 van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-1363
- 141 Wouters EF, Postma DS, Fokkens B et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480-487
- 142 Kunz LI, Postma DS, Klooster K et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148: 389-396

- 143 Vogelmeier C, Worth H, Buhl R et al. "Real-life" inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 487-494
- 144 Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-750
- 145 Singh D, Brooks J, Hagan G et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592-598
- 146 Hanania NA, Crater GD, Morris AN et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106: 91-101
- 147 Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 519-527
- 148 Siler TM, Kerwin E, Singletary K et al. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13: 1-10
- 149 Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963-973
- 150 Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555
- 151 Manson SC, Brown RE, Cerulli A et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103: 975-994
- 152 Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001288
- 153 Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703
- 154 Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 53-67
- 155 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
- 156 Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-694
- 157 Wouters EF, Bredenbröker D, Teichmann P et al. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1720-1725
- 158 White WB, Cooke GE, Kowey PR et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013; 144: 758-765
- 159 Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD009764
- 160 Ni W, Shao X, Cai X et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015; 10: e0121257

- 161 Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139-1147
- 162 Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 361-368
- 163 Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689-698
- 164 Sethi S, Jones PW, Theron MS et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10
- 165 Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59
- 166 Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10: 2260-2263
- 167 Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998; 11: 428-433
- 168 Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360-368
- 169 Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345-1353
- 170 Stockley RA, Edgar RG, Pillai A et al. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1745-1756
- 171 Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63: 174-180
- 172 Guyatt GH, Townsend M, Kazim F et al. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92: 618-620
- 173 Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990; 97: 75-83
- 174 Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res* 2009; 10: 69
- 175 Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531-535
- 176 Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. British Thoracic Society Research Committee. *Thorax* 1985; 40: 832-835
- 177 Boman G, Bäcker U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-415
- 178 Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-355

- 179 Tse HN, Raiteri L, Wong KY et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144: 106-118
- 180 Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287
- 181 Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough]. *Pneumologie* 2010; 64: 336-373
- 182 Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S-181S
- 183 Barberà JA, Roger N, Roca J et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440
- 184 Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997; 52: S16-21
- 185 Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263
- 186 Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982-992
- 187 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
- 188 Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989
- 189 Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 975-981
- 190 Agustí A, Edwards LD, Celli B et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42: 636-646
- 191 Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 559-567
- 192 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239
- 193 Andreas S, Batra A, Behr J et al. [Guidelines for smoking cessation in patients with COPD issued by the Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2008; 62: 255-272
- 194 Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 37-43
- 195 Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; 91: 1565-1594
- 196 McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD010216
- 197 Nowak D, Gohlke H, Hering T et al. [Position paper of the German Respiratory Society (DGP) on electronic cigarettes (E-cigarettes) in cooperation with the following scientific societies and organisations: BVKJ, BdP, DGAUM, DGG, DGIM, DGK, DKG, DGSMP, GPP]. *Pneumologie* 2015; 69: 131-134
- 198 Tashkin DP, Rennard S, Hays JT et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139: 591-599

- 199 Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID et al. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152: 518-521
- 200 Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH et al. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259: 2883-2889
- 201 Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 1-8
- 202 McAfee T, Babb S, McNabb S et al. Helping smokers quit--opportunities created by the Affordable Care Act. *N Engl J Med* 2015; 372: 5-7
- 203 Twardella D, Brenner H. Effects of practitioner education, practitioner payment and reimbursement of patients' drug costs on smoking cessation in primary care: a cluster randomised trial. *Tob Control* 2007; 16: 15-21
- 204 Eisner MD, Balmes J, Yelin EH et al. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD health outcomes. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 12
- 205 Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen "G23- obstruktive Atemwegserkrankungen", www.arbeitsschutzdigital.de
- 206 Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-1180
- 207 Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 68-76
- 208 Hak E, van Essen GA, Buskens E et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 120-125
- 209 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002733
- 210 Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL et al. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111: 507-511
- 211 Belongia EA, Sundaram ME, McClure DL et al. Waning vaccine protection against influenza A (H3N2) illness in children and older adults during a single season. *Vaccine* 2015; 33: 246-251
- 212 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017. *Epi Bull* 29.August 2016: 34
- 213 STIKO: Aktualisierte Impfeempfehlungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2016; 39: A1706-1709
- 214 Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epi Bull* 19.September 2016 / Nr. 37
- 215 Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie* 2016; 70: 151-200
- 216 Esposito S, Bonanni P, Maggi S et al. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 1777-1794
- 217 Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822-825
- 218 Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-1125

- 219 van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S et al. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PLoS one* 2015; 10: e0131494
- 220 Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ et al. [Position Paper on Adult Pneumococcal Vaccination: Position Paper of the German Respiratory Society and the German Geriatric Society]. *Pneumologie* 2015; 69: 633-637
- 221 Pletz MW, Ewig S, Rohde G et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine* 2016; 34: 2342-2348
- 222 Ewig S, Pletz M, Salzberger B. Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung der Senioren und Patienten mit Komorbiditäten: STIKO im Widerspruch zu den S3-Leitlinien zur Behandlung und Prävention der ambulant erworbenen Pneumonie. *Dtsch Ärzteblatt* 2017; (im Druck)
- 223 van der Linden M, Imöhl M. Persistent burden of invasive pneumococcal disease in adults in Germany. Poster bei ECCMID 2017
- 224 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13-64
- 225 Nici L, Donner C, Wouters E et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413
- 226 Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S-42S
- 227 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003793
- 228 Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 869-878
- 229 Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-817
- 230 Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-1119
- 231 Puhan M, Scharplatz M, Troosters T et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD005305
- 232 Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003793
- 233 Egan C, Deering BM, Blake C et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012; 106: 1671-1679
- 234 Behnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 1184-1191
- 235 Finnerty JP, Keeping I, Bullough I et al. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705-1710
- 236 Green RH, Singh SJ, Williams J et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 143-145
- 237 Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 2010; 36: 292-300
- 238 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772-778

- 239 Fernández AM, Pascual J, Ferrando C et al. Home-based pulmonary rehabilitation in very severe COPD: is it safe and useful? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 325-331
- 240 National Institute for Health and Care Excellence. CG101: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Update 2014
- 241 Young P, Dewse M, Fergusson W et al. Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: predictors of nonadherence. *Eur Respir J* 1999; 13: 855-859
- 242 World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva, 2001, <http://www.3.who.int/icf/icftemplate.cfm>
- 243 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitations-Richtlinien) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 8 SGB V in der Fassung vom 16. März 2004 (BAnz. S. 6769). <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=41621>
- 244 Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 1363-1396
- 245 Verband deutscher rentenversicherungsträger (VDR), Reha-Kommission Krankheitsspezifische Konzepte. In: VDR, Reha Kommission (eds.). Kommission zur Weiterentwicklung der Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung. Abschlussberichte. Band III, Teilband 2, Frankfurt: VDR, 1991: 483-484
- 246 Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA). Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei Krankheiten der Atmungsorgane - für den Beratungsärztlichen Dienst der BfA. 2004. <http://www.bfa.de>
- 247 Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS): Begutachtungs-Richtlinien Vorsorge und Rehabilitation 2001
- 248 Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 263S-268S
- 249 Troosters T, Casaburi R, Gosselink R et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 19-38
- 250 Puhan MA, Büsching G, Schünemann HJ et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 816-825
- 251 Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 12-19
- 252 Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996; 16: 63-67
- 253 Palange P, Valli G, Onorati P et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1637-1642
- 254 Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD et al. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 925-929
- 255 Lötters F, van Tol B, Kwakkel G et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002; 20: 570-576
- 256 Magadle R, McConnell AK, Beckerman M et al. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007; 101: 1500-1505
- 257 O'Brien K, Geddes EL, Reid WD et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 128-141
- 258 Spielmanns M, Göhl O, Schultz K et al. [Lung exercise: outpatient exercise program has long-term benefits on COPD]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1001-1005
- 259 Worth H, Meyer A, Folgering H et al. [Recommendations of the German Respiratory League on sports and physical training for patients with obstructive respiratory tract diseases]. *Pneumologie* 2000; 54: 61-67

- 260 Gloeckl R, Heinzelmann I, Baeuerle S et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a randomized controlled trial. *Respir Med* 2012; 106: 75-83
- 261 Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L et al. Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18: 1028-1034
- 262 Dhein Y, Münks-Lederer C, Worth H. [Evaluation of a structured education programme for patients with COPD under outpatient conditions-- a pilot study]. *Pneumologie* 2003; 57: 591-597
- 263 Worth H, Dhein Y. Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns* 2004; 52: 267-270
- 264 Bourbeau J, Julien M, Maltais F et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163: 585-591
- 265 Gadoury MA, Schwartzman K, Rouleau M et al. Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 853-857
- 266 Au DH, Udriș EM, Engelberg RA et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 726-735
- 267 Sudore RL, Fried TR. Redefining the "planning" in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. *Ann Intern Med* 2010; 153: 256-261
- 268 Weise S, Kardos P, Pfeiffer-Kascha D. Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie 2. Auflage 2008. Dustri Verlag Dr. Karl Feistle
- 269 Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Gupta AK et al. Volitional pursed lips breathing in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease improves exercise capacity. *Chron Respir Dis* 2013; 10: 5-10
- 270 Yamaguti WP, Claudino RC, Neto AP et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 571-577
- 271 Ides K, Vissers D, Vissers D et al. Airway clearance in COPD: need for a breath of fresh air? A systematic review. *COPD* 2011; 8: 196-205
- 272 Borge CR, Hagen KB, Mengshoel AM et al. Effects of controlled breathing exercises and respiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from evaluating the quality of evidence in systematic reviews. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 184
- 273 Cegla UH, Retzow A. [Physical therapy with VPR1 in chronic obstructive respiratory tract diseases--results of a multicenter comparative study]. *Pneumologie* 1993; 47: 636-639
- 274 Cegla UH, Bautz M, Fröde G et al. [Physical therapy in patients with COPD and tracheobronchial instability--comparison of 2 oscillating PEP systems (RC-Cornet, VPR1 Desitin). Results of a randomized prospective study of 90 patients]. *Pneumologie* 1997; 51: 129-136
- 275 Ferreira IM, Brooks D, White J et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998
- 276 Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1079-1092
- 277 Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young BHSc et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ open* 2013; 1: E27-36
- 278 Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; 18: 69-78
- 279 Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G et al. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 609-620

- 280 Uronis HE, Ekström MP, Currow DC et al. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; 70: 492-494
- 281 Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 979-987
- 282 Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 345-349
- 283 Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 37-50
- 284 Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009437
- 285 Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; 349: g5392
- 286 Disler RT, Green A, Lockett T et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 1182-1199
- 287 Elkington H, White P, Addington-Hall J et al. The last year of life of COPD: a qualitative study of symptoms and services. *Respir Med* 2004; 98: 439-445
- 288 Jennings AL, Davies AN, Higgins JP et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939-944
- 289 Steinkamp G, Dierkesmann R, Gillissen A et al. [COPD and psychopathology: a review]. *Pneumologie* 2005; 59: 819-830
- 290 Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; 804: 1-75
- 291 Halpin DMG, Sermark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life-care for patients with respiratory disease. *Eur Respir Monograph* 2009; 43: 327-353
- 292 Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR et al. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; 13: 47
- 293 Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E et al. "The unpredictable death"-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; 13: 1213-1222
- 294 Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 717-734
- 295 Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC et al. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984; 39: 140-142
- 296 Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI et al. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1984-1990
- 297 Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 715-722
- 298 Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-443

- 299 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1104-1118
- 300 Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 997-1005
- 301 Come CE, Kramer MR, Dransfield MT et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46: 651-662
- 302 Herth FJ, Valipour A, Shah PL et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 185-193
- 303 Shah PL, Gompelmann D, Valipour A et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4: e44-e45
- 304 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-1244
- 305 Herth FJ, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334-1342
- 306 Ninane V, Geltner C, Bezzi M et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39: 1319-1325
- 307 Davey C, Zoumot Z, Jordan S et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70: 288-290
- 308 Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373: 2325-2335
- 309 Valipour A, Slebos DJ, Herth F et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1073-1082
- 310 Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69: 280-286
- 311 Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2014; 11: 237-245
- 312 Venuta F, Anile M, Diso D et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1084-1089
- 313 Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19: 524-530
- 314 Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K et al. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3093-3099
- 315 Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema--potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014; 87: 513-521
- 316 Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* 2011; 82: 36-45
- 317 Deslee G, Klooster K, Hetzel M et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014; 69: 980-986

- 318 Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I et al. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88: 116-125
- 319 Hartman JE, Klooster K, Gortzak K et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015; 20: 319-326
- 320 Snell GI, Hopkins P, Westall G et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1993-1998
- 321 Shah PL, Zoumot Z, Singh S et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 233-240
- 322 Deslée G, Mal H, Dutau H et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 175-184
- 323 Sciruba FC, Criner GJ, Strange C et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2178-2189
- 324 Gottlieb J, Simon A, Welte T. Lungentransplantation. *Pneumologie* 2005; 2: 131-141
- 325 Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15
- 326 Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1009-1024
- 327 Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371: 744-751
- 328 Richtlinien zur Transplantationsmedizin.
<http://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/>
- 329 Gottlieb J, Smits J, Schramm R et al. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score: A Retrospective Analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 179-185
- 330 Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA et al. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *JAMA* 2015; 313: 936-948
- 331 Ruttens D, Verleden SE, Goeminne PC et al. Smoking resumption after lung transplantation: standardised screening and importance for long-term outcome. *Eur Respir J* 2014; 43: 300-303
- 332 Suhling H, Knuth C, Haverich A et al. Employment after lung transplantation--a single-center cross-sectional study. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 213-219
- 333 Windisch W, Schönhofer B, Magnet FS et al. [Diagnosis and Treatment of Diaphragmatic Dysfunction]. *Pneumologie* 2016; 70: 454-461
- 334 Roussos C. The failing ventilatory pump. *Lung* 1982; 160: 59-84
- 335 Windisch W. [Pathophysiology of respiratory muscle weakness]. *Pneumologie* 2008; 62: S18-22
- 336 Windisch W, Dreher M, Geiseler J et al. [Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017]. *Pneumologie*. 2017; 71: 722-795
- 337 Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med* 1967; 66: 639-650
- 338 Stoller JK, Panos RJ, Krachman S et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179-187

- 339 Magnussen H, Kirsten AM, Köhler D et al. [Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine]. *Pneumologie* 2008; 62: 748-756
- 340 Magnussen H, Hauck RW, Worth H et al. [Statement to long term oxygen therapy]. *Pneumologie* 2014; 68: 591-593
- 341 Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398
- 342 Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-686
- 343 Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617-1627
- 344 Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70: i1-43
- 345 Magnet FS, Schwarz SB, Callegari J et al. Long-Term Oxygen Therapy: Comparison of the German and British Guidelines. *Respiration* 2017; 93: 253-263
- 346 Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al. [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 2014; 68: 19-75
- 347 Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 295-308
- 348 Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014; 108: 329-337
- 349 Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-542
- 350 Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1234-1239
- 351 Casanova C, Celli BR, Tost L et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-1590
- 352 Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-544
- 353 Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538
- 354 McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561-566
- 355 Windisch W, Haenel M, Storre JH et al. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009; 6: 72-76
- 356 Windisch W. Noninvasive positive pressure ventilation in COPD. *Breathe* 2011; 8: 114-123
- 357 Windisch W, Kostić S, Dreher M et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest* 2005; 128: 657-662
- 358 Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008; 32: 1328-1336
- 359 Dreher M, Storre JH, Schmoor C et al. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65: 303-308

- 360 Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698-705
- 361 Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826-834
- 362 Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2177-2186
- 363 Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J et al. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e7642
- 364 Leidy NK, Murray LT, Jones P et al. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 316-325
- 365 Jones PW, Lamarca R, Chuecos F et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J* 2014; 44: 1156-1165
- 366 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S
- 367 Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412
- 368 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947
- 369 Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-2625
- 370 Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460
- 371 Alía I, de la Cal MA, Esteban A et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1939-1946
- 372 Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-2231
- 373 Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD006897
- 374 de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132: 1741-1747
- 375 Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 27: 179-183
- 376 Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698-703
- 377 Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660-667

- 378 Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11
- 379 Duffy N, Walker P, Diamantea F et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713-717
- 380 Monsó E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-1320
- 381 Sethi S, Sethi R, Eschberger K et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 356-361
- 382 Sethi S, Evans N, Grant BJ et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-471
- 383 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204
- 384 Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960
- 385 Jørgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 7-11
- 386 Sachs AP, Koëter GH, Groenier KH et al. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50: 758-763
- 387 Llor C, Moragas A, Bayona C et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2013; 347: f5762
- 388 Llor C, Moragas A, Hernández S et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 716-723
- 389 Daniels JM, Sniijders D, de Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 150-157
- 390 Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020-2025
- 391 Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004-1008
- 392 Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD004403
- 393 Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-766
- 394 Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004403
- 395 Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257

- 396 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19
- 397 Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-1645
- 398 Soler N, Agustí C, Angrill J et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 29-35
- 399 Miravittles M, Moragas A, Hernández S et al. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013; 144: 1571-1577.
- 400 Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103: 601-606
- 401 Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1344-1353
- 402 Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39: 1354-1360
- 403 Peng C, Tian C, Zhang Y et al. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; 345: 190-194
- 404 Clark TW, Medina MJ, Batham S et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 76-86
- 405 Santos S, Marin A, Serra-Batlles J et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 515-525
- 406 DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94: 1029-1037
- 407 Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med* 2000; 94: 18-27
- 408 Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 503-512
- 409 Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC et al. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005; 4: 31-39
- 410 Nouira S, Marghli S, Besbes L et al. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 143-149
- 411 Wilson R, Anzueto A, Miravittles M et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40: 17-27
- 412 Wilson R, Allegra L, Huchon G et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953-964
- 413 Hutchison DC, Flenley DC, Donald KW. Controlled Oxygen Therapy in Respiratory Failure. *Br Med J* 1964; 2: 1159-1166
- 414 DeGautte JP, Domenighetti G, Naeije R et al. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 26-30
- 415 Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001; 357: 526-528

- 416 Storre JH, Windisch W. High-Flow-Sauerstoff in der Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Der Pneumologe* 2016; 13: 308–319
- 417 Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-2196
- 418 Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. *Respir Med* 2016; 121: 100-108
- 419 Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429-435
- 420 Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. [Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure]. *Pneumologie* 2015; 69: 719-756
- 421 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822
- 422 Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185
- 423 Moretti M, Cilione C, Tampieri A et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55: 819-825
- 424 Bayarassou AH, Storre JH, Windisch W. Common mistakes leading to NIV failure. *Minerva Pneumol* 2013; 52: 39-53
- 425 Chandra D, Stamm JA, Taylor B et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 152-159
- 426 Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 889-896
- 427 Karagiannidis C, Philipp A, Strassmann S et al. [Extracorporeal CO₂ Elimination (ECCO₂R) for Hypercapnic Respiratory Failure: From Pathophysiology to Clinical Application]. *Pneumologie* 2017; 71: 215-220
- 428 Braune S, Sieweke A, Brettner F et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1437-1444
- 429 Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 2015; 43: 120-127
- 430 Kluge S, Braune SA, Engel M et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1632-1639
- 431 Trahanas JM, Lynch WR, Bartlett RH. Extracorporeal Support for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bright Future. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 411-420
- 432 Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47: 113-121
- 433 Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091-1097
- 434 Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728-735

- 435 Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139: 165-173
- 436 Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 73-83
- 437 Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799
- 438 Triest FJ, Franssen FM, Spruit MA et al. Poor agreement between chart-based and objectively identified comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2015; 46: 1492-1495
- 439 Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631-639
- 440 Portegies ML, Lahousse L, Joos GF et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 251-258
- 441 Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-1257
- 442 Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-969
- 443 Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013; 11: 181
- 444 van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 192-196
- 445 Janda S, Park K, FitzGerald JM et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136: 734-743
- 446 Short PM, Lipworth SI, Elder DH et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549
- 447 Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ* 2013; 347: f6650
- 448 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
- 449 Falk JA, Kadiev S, Criner GJ et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543-548
- 450 Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-227
- 451 Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32-38
- 452 Jörgensen K, Houtz E, Westfelt U et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124: 1863-1870
- 453 Stone IS, Barnes NC, James WY et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 717-726
- 454 Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628
- 455 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
- 456 Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: 39S-51S

- 457 de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 285-291
- 458 Kiri VA, Soriano J, Visick G et al. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 57-61
- 459 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409
- 460 Young RP, Duan F, Chiles C et al. Airflow Limitation and Histology Shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1060-1067
- 461 Wille MM, Dirksen A, Ashraf H et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 542-551
- 462 Herth FJ, Hoffmann H, Heussel CP et al. [Lung cancer screening--update 2014]. *Pneumologie* 2014; 68: 781-783
- 463 Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-218
- 464 Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone* 2012; 50: 1234-1239
- 465 Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: e15-62
- 466 Waschki B, Kirsten AM, Holz O et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 295-306
- 467 Marquis K, Maltais F, Duguay V et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-232
- 468 Watz H, Waschki B, Kirsten A et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 136: 1039-1046
- 469 Breyer MK, Spruit MA, Hanson CK et al. Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences. *PloS one* 2014; 9: e98013
- 470 Karch A, Vogelmeier C, Welte T et al. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016; 114: 27-37
- 471 Panagioti M, Scott C, Blakemore A et al. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1289-1306
- 472 Bang KM. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 149-154
- 473 Würtz ET, Schlünssen V, Malling TH et al. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study. *Occup Environ Med* 2015; 72: 456-459
- 474 Preisser AM. Chronische obstruktive Atemwegserkrankung als Berufskrankheit. *Der Pneumologe* 2015; 12: 300-307
- 475 Brüske I, Thiering E, Heinrich J et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2013; 8: e80977
- 476 Omland O, Würtz ET, Aasen TB et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40: 19-35
- 477 Szram J, Schofield SJ, Cosgrove MP et al. Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies. *Eur Respir J* 2013; 42: 1186-1193

- 478 May S, Romberger DJ, Poole JA. Respiratory health effects of large animal farming environments. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012; 15: 524-541
- 479 Lai PS, Christiani DC. Long-term respiratory health effects in textile workers. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 152-157
- 480 Mehta AJ, Henneberger PK, Torén K et al. Airflow limitation and changes in pulmonary function among bleachery workers. *Eur Respir J* 2005; 26: 133-139
- 481 DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung). Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern 1315 (ohne Alveolitis, 4301 und 4302 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) – Reichenhaller Empfehlung. (2012) <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/reichenhallneu.pdf>
- 482 Nowak D. [Consensus paper for an expert opinion on the new occupational disease "chronic bronchitis/emphysema in pit-coal miners" (BK 4111)]. *Pneumologie* 1999; 53: 150-154
- 483 Baur X, Heutelbeck A, Kujath P et al. [Prevention of occupational airway diseases: interdisciplinary guideline of the German Society for Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 2011; 65: 263-282