
Globale Initiative für Chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten



DIAGNOSE, MANAGEMENT UND PRÄVENTION VON COPD POCKET-LEITFADEN

Ein Leitfaden für medizinische Fachpersonen

BERICHT 2017

Globale Initiative für Chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten

Diagnose, Management und Prävention von COPD Pocket-Leitfaden
 Ein Leitfaden für medizinische Fachpersonen
 Edition 2017



© 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

GOLD-LEITUNGSGREMIUM (2016)

Alvar Agustí, MD, *Vorsitz*
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Ciberes
Barcelona, Spanien

Marc Decramer, MD, *Vorsitz (bis 05/16)*
Universität Leuven
Leuven, Belgien

Bartolome R. Celli, MD
Brigham and Women's Hospital Boston, *Massachusetts, USA*

Rongchang Chen, MD
Guangzhou Institute of Respiratory Disease
Guangzhou, VRC

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital, Adelaide
South Australia, Australien

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital
Devon, VK

M. Victorina López Varela, MD
Universidade de la República Montevideo,
Uruguay

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

Roberto Rodríguez-Roisin, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona
Barcelona, Spanien

Claus Vogelmeier, MD
Universität Gießen und Marburg
Marburg, Deutschland

PROGRAMMLEITERIN VON GOLD

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

Suzanne S. Hurd, PhD (bis 12/2015)
Vancouver, Washington, USA

REDAKTIONSASSISTENTIN

Ruth Hadfield, PhD
Sydney, Australien

NATIONALE LEITER VON GOLD

Das GOLD-Leitungsgremium dankt den zahlreichen nationalen Leitern von GOLD für ihre Mitwirkung bei der Erörterung von Konzepten, die in GOLD-Berichten erscheinen.

EINGELADENE MITWIRKENDE

Prof. Richard Beasley, NZ; Peter M A Calverley, MD, VK; Ciro Casanova, MD, Spanien; James Donohue, MD, USA; MeiLan Han, MD, USA; Nicola Hanania, MBBS, USA; Maria Montes de Oca, MD, Venezuela; Takahide Nagase, MD, Japan; Alberto Papi, MD, Italien; Ian Pavord, MD, VK; David Price, FRCGP, VK.

WISSENSCHAFTLICHE KOMMISSION VON GOLD* (2016)

Claus Vogelmeier, MD, *Vorsitz*
Universität Marburg
Marburg, Deutschland

Alvar Agustí, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Ciberes,
Barcelona, Spanien

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, Vereinigtes Königreich

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Kanada

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Leonardo M. Fabri, MD
Università Modena & Reggio Emilia
Modena, Italien

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicolas Roche, MD
Hôpital Cochin
Paris, Frankreich

Roberto Rodríguez-Roisin, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Universitat de Barcelona
Barcelona, Spanien

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Kanada

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, VK

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, VK

Jørgen Vestbo, MD
University of Manchester
Manchester, England, VK

Jadwiga A. Wedzicha, MD
University College London
London, VK

*Offenlegungsformulare der GOLD-Kommissionen finden sich auf der Website von GOLD, www.goldcopd.org

INHALT

GLOBALE STRATEGIE FÜR DIE DIAGNOSE, DAS MANAGEMENT UND DIE PRÄVENTION VON COPD	1
EINFÜHRUNG	1
DEFINITION UND ÜBERBLICK	1
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	1
WAS IST EINE CHRONISCH-OBSTRUKTIVE LUNGENKRANKHEIT (COPD)?	2
WODURCH WIRD COPD VERURSACHT?	2
DIAGNOSE UND BEURTEILUNG DER COPD	4
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	4
DIAGNOSE	4
DIFFERENTIALDIAGNOSE	5
BEURTEILUNG.....	6
<i>Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion</i>	6
<i>Beurteilung der Symptome</i>	6
<i>Revidierte kombinierte COPD-Beurteilung</i>	8
EVIDENZ ZUR PRÄVENTION UND DAUERThERAPIE	10
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	10
RAUCHERENTWÖHNUNG.....	11
SCHUTZIMPFUNGEN	11
<i>Grippeimpfung</i>	11
<i>Pneumokokkenimpfung</i>	12
PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE	
BEI STABILER COPD.....	12
<i>Bronchodilatoren</i>	12
<i>Antimuskarinika</i>	13
<i>Bronchodilatatorische Kombinationstherapie</i>	14
<i>Entzündungshemmende Arzneimittel</i>	16
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	16

<i>Probleme in Verbindung mit dem inhalativen Verabreichungsweg</i>	18
<i>Andere pharmakologische Behandlungen</i>	19
REHABILITATION, PATIENTENSCHULUNG & SELBSTMANAGEMENT	20
<i>Pulmonale Rehabilitation</i>	20
UNTERSTÜTZENDE, PALLIATIV-, END-OF-LIFE- & HOSPIZVERSORGUNG	20
<i>Symptomkontrolle und Palliativversorgung</i>	20
ANDERE BEHANDLUNGEN	21
<i>Sauerstofftherapie und Atemunterstützung</i>	21
MANAGEMENT DER STABILEN COPD	24
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	24
EXPOSITION GEGENÜBER RISIKOFAKTOREN	
ERMITTELN UND REDUZIEREN	24
BEHANDLUNG DER STABILEN COPD	25
PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG	25
<i>Algorithmen der pharmakologischen Behandlung</i>	27
MONITORING UND VERLAUFSBEOBACHTUNG	30
MANAGEMENT VON EXAZERBATIONEN	31
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	31
BEHANDLUNGSOPTIONEN	32
<i>Behandlungssetting</i>	32
KRANKENHAUSENTLASSUNG UND VERLAUFSBEOBACHTUNG	36
COPD UND KOMORBIDITÄTEN	38
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:	38
LITERATUR	39

Globale Strategie für die Diagnose, das Management und die Prävention von COPD

Einführung

Die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) stellt eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar und zählt weltweit zu den Hauptursachen von chronischer Morbidität und Mortalität. COPD ist derzeit die vierthäufigste Todesursache weltweit,¹ doch ist damit zu rechnen, dass sie bis zum Jahr 2020 auf Platz 3 der häufigsten Todesursachen vorrücken wird. Im Jahr 2012 sind mehr als 3 Millionen Menschen aufgrund einer COPD verstorben, die damit für 6% aller weltweiten Todesfälle verantwortlich ist. Es ist davon auszugehen, dass die globale Belastung durch COPD in den kommenden Dekaden noch weiter zunehmen wird, was der anhaltenden Exposition gegenüber COPD-Risikofaktoren sowie dem Altern der Bevölkerung geschuldet ist.²

Dieser Pocket-Leitfaden wurde auf Grundlage des Berichts *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* (2017) entwickelt, der eine unverzerrte Auswertung der aktuellen Evidenz für die Beurteilung, Diagnose und Behandlung von Patienten mit COPD bietet und sich als Hilfestellung für Kliniker versteht. Dieses Quelldokument ist auf www.goldcopd.org abrufbar und enthält Erörterungen zu COPD und deren Management, Evidenzgraden sowie spezifische Zitate aus der Fachliteratur. Die Nummerierung der Tabellen und Abbildungen in diesem Pocket-Leitfaden folgt aus Gründen der Einheitlichkeit der Nummerierung im Globalen Strategiebericht 2017.

Definition und Überblick

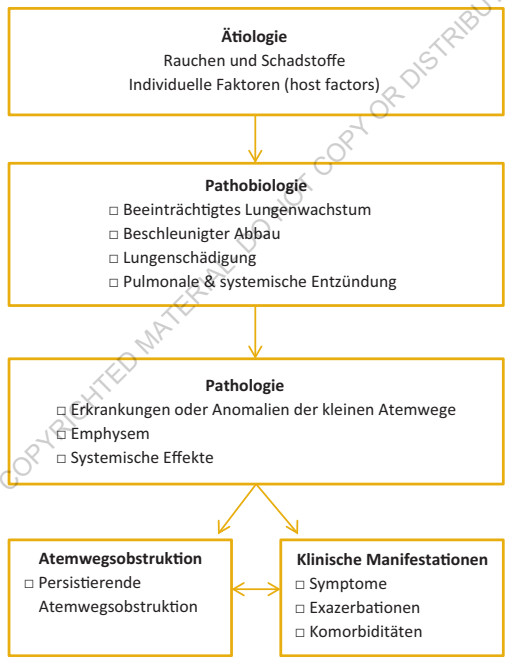
ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- *Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch persistierende respiratorische Symptome und Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Diese wiederum sind Folge von Anomalien der Atemwege und/oder alveolären Anomalien, die in der Regel durch eine bedeutende Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Partikeln oder Gasen verursacht werden.*
- *Zu den häufigsten respiratorischen Symptomen gehören Dyspnoe, Husten und/oder Sputumproduktion. Diese Symptome können von Patienten unterberichtet werden.*
- *Der Hauptrisikofaktor für COPD ist Tabakrauchen, doch können auch andere Umweltbelastungen, zum Beispiel durch Biokraftstoffexposition und Luftverschmutzung, eine Rolle spielen. Daneben existieren aber auch individuelle Faktoren (host factors), die für die Entwicklung einer COPD prädisponieren. Hierzu zählen genetische Anomalien, abnorme Lungenentwicklung und beschleunigtes Altern.*
- *Eine COPD kann durch Phasen einer akuten Verschlimmerung der respiratorischen Symptome, sogenannte Exazerbationen, akzentuiert sein.*
- *Bei den meisten Patienten geht eine COPD mit erheblichen chronischen Begleiterkrankungen einher, wodurch die Morbidität und Mortalität weiter zunehmen.*

WAS IST EINE CHRONISCH-OBSTRUKTIVE LUNGENKRANKHEIT (COPD)?

Die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch persistierende respiratorische Symptome und Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Diese wiederum sind Folge von Anomalien der Atemwege und/oder alveolären Anomalien, die in der Regel durch eine bedeutende Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Partikeln oder Gasen verursacht werden. Der für COPD typischen chronischen Atemwegsobstruktion liegt eine Mischung aus einer Erkrankung der kleinen Atemwege (z. B. obstruktive Bronchiolitis) und einer Zerstörung des Parenchyms (Emphysem) zugrunde, deren relative Anteile von Person zu Person unterschiedlich ausfallen (**Abbildung 1.1**).

Abbildung 1.1. Ätiologie, Pathobiologie und Pathologie von COPD, die zu Atemwegsobstruktion und klinischen Manifestationen führen



WODURCH WIRD COPD VERURSACHT?

Der weltweit häufigste Risikofaktor für COPD ist **Tabakrauchen**. Andere Arten von Tabak (z. B. Pfeifen, Zigarren, Wasserpipe) und Marihuana stellen ebenfalls Risikofaktoren für COPD dar. Weitere bedeutende Risikofaktoren für COPD sind Verschmutzung der Außenluft und Innenraumluf – wobei

Letztere aus der Verbrennung von Biokraftstoffen resultiert – sowie berufsbedingte Stäube.

Auch bei Nichtrauchern kann sich eine COPD entwickeln. Die COPD ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels einer langfristigen kumulativen Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Gasen und Partikeln in Kombination mit einer Vielzahl individueller Faktoren, auch genetischer Art, einer Hyperreagibilität der Atemwege und eines schlechten Lungenwachstums in der Kindheit.^{3,5}

Oftmals steht die Prävalenz von COPD in direktem Zusammenhang mit der Prävalenz von Tabakrauchen, obwohl in vielen Ländern die Verschmutzung der Außenluft und Innenluft (infolge der Verbrennung von Holz und anderen Biokraftstoffen) sowie berufsbedingte Stäube ebenfalls erhebliche Risikofaktoren für COPD darstellen.^{6,7}

Das Risiko der Entwicklung einer COPD hängt von folgenden Faktoren ab:

- **Tabakrauch** – darunter Rauchen von Zigaretten, Pfeifen, Zigarren, Wasserpfeifen sowie andere in vielen Ländern populäre Arten von Tabakrauchen und Tabakrauch in der Umgebungsluft (Passivrauchen).
- **Verschmutzung der Innenraumluft** – durch Kochen und Heizen mit Biokraftstoffen in schlecht belüfteten Wohnräumen, dieser Risikofaktor betrifft insbesondere Frauen in Entwicklungsländern.
- **Berufsbedingte Exposition** – darunter organische und anorganische Stäube, chemische Substanzen und Dämpfe, stellen unterschätzte Risikofaktoren für COPD dar.^{6,8}
- **Verschmutzung der Außenluft** – trägt ebenfalls zur Gesamtbelastung der Lungen durch inhalierte Partikel bei, obwohl der Einfluss auf die Entwicklung einer COPD als relativ gering erachtet wird.
- **Genetische Faktoren** – etwa ein schwerer erblicher Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD).⁹
- **Alter und Geschlecht** – Altern und weibliches Geschlecht erhöhen das COPD-Risiko.
- **Lungenwachstum und -entwicklung** – jeder Faktor, der das Lungenwachstum im Mutterleib oder in der Kindheit beeinträchtigt (niedriges Geburtsgewicht, Atemwegsinfekte usw.), kann das individuelle COPD-Risiko potentiell erhöhen.
- **Sozioökonomischer Status** – starke Evidenz spricht für eine inverse Korrelation zwischen dem Risiko, an COPD zu erkranken, und dem sozioökonomischen Status.¹⁰ Allerdings ist nicht klar, ob dieses Muster die Exposition gegenüber Luftschadstoffen in Innen- und Außenräumen, Haushalte mit hoher Mitgliederzahl, schlechte Ernährung, Infektionen oder andere mit einem niedrigen sozioökonomischen Status verbundene Faktoren widerspiegelt.
- **Asthma und Hyperreagibilität der Atemwege** – Asthma kann ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Atemwegsobstruktion und COPD sein.
- **Chronische Bronchitis** – kann die Anzahl von schweren Exazerbationen und Exazerbationen insgesamt erhöhen.
- **Infektionen** – anamnestisch bekannte schwere Atemwegsinfekte in der Kindheit wurden mit einer reduzierten Lungenfunktion und verstärkten respiratorischen Symptomen im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht.¹¹

DIAGNOSE UND BEURTEILUNG DER COPD

ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- Eine COPD sollte bei jedem Patienten erwogen werden, der an Dyspnoe, chronischem Husten und/oder chronischer Sputumproduktion leidet und/oder einschlägigen Risikofaktoren für COPD ausgesetzt ist oder war.
- Für die Diagnose ist eine Spirometrie erforderlich; ein post-bronchodilatatorisch ermittelter FEV_1/FVC -Quotient $< 0,70$ bestätigt das Vorliegen einer persistierenden Atemwegsobstruktion.
- Das Ziel der COPD-Beurteilung besteht darin, den Schweregrad der Erkrankung zu ermitteln, wozu der Grad der Atemwegsobstruktion, die Auswirkungen der Erkrankung auf den Gesundheitszustand des Patienten und das Risiko künftiger Ereignisse (wie Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen oder Tod) gehören, um die Therapie zu leiten.
- Chronische Begleiterkrankungen sind bei COPD-Patienten häufig, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen, Dysfunktion der Skelettmuskulatur, metabolisches Syndrom, Osteoporose, Depression, Angst und Lungenkrebs. Nach diesen Komorbiditäten sollte aktiv gesucht werden; sollten sie vorliegen, sollten sie angemessen behandelt werden, da sie Mortalität und Hospitalisierungen unabhängig beeinflussen können.

DIAGNOSE

Eine COPD sollte bei jedem Patienten erwogen werden, der an Dyspnoe, chronischem Husten oder chronischer Sputumproduktion leidet und/oder einschlägigen Risikofaktoren für COPD ausgesetzt ist oder war. Eine ausführliche medizinische Anamnese ist bei neuen Patienten mit bekannter oder mutmaßlicher COPD unabdingbar. In diesem klinischen Kontext ist für die Diagnosestellung einer Spirometrie erforderlich.¹² Bei Patienten mit entsprechenden Symptomen und erheblicher Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Stimuli bestätigt ein post-bronchodilatatorisch ermittelter FEV_1/FVC -Quotient $< 0,70$ das Vorliegen einer persistierenden Atemwegsobstruktion und damit einer COPD. Die Spirometrie stellt hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Objektivität die beste Methode zur Messung der Atemwegsobstruktion dar. Es handelt sich darüber hinaus um ein nichtinvasives und leicht verfügbares Verfahren. Trotz ihrer guten Sensitivität ist die Messung des expiratorischen Spitzenflusses aufgrund ihrer schwachen Spezifität nicht als alleiniger diagnostischer Test geeignet.¹³

Tabelle 2.1. Hauptindikatoren für die Erwägung einer COPD-Diagnose

Wenn einer dieser Indikatoren bei einer Person im Alter von über 40 Jahren vorliegt, sollte eine COPD erwogen und eine Spirometrie durchgeführt werden. Diese Indikatoren haben an sich noch keinen diagnostischen Wert, doch erhöht das Vorliegen von mehreren Hauptindikatoren die Wahrscheinlichkeit einer COPD-Diagnose. Für die Diagnose einer COPD ist eine Spirometrie erforderlich.

Dyspnoe, die:	Im Lauf der Zeit fortschreitet. Sich typischerweise unter Belastung verstärkt. Persistiert.
Chronischer Husten:	Kann intermittierend und nichtproduktiv sein. Wiederkehrendes Giemen.
Chronische Sputumproduktion:	Jegliches Muster einer chronischen Sputumproduktion kann auf COPD hinweisen.

Rezidivierende Infekte der unteren Atemwege	
Anamnestisch bekannte Risikofaktoren:	Individuelle Faktoren (host factors, wie genetische Faktoren, kongenitale/Entwicklungsanomalien usw.). Tabakrauch (einschließlich populärer örtlicher Produkte). Rauch von Brennstoffen, die zum Kochen oder Heizen verwendet werden. Berufsbedingte Stäube, Dämpfe, Rauch, Gase und andere chemische Stoffe.
COPD in der Familienanamnese und/oder Kindheitsfaktoren:	Beispielsweise niedriges Geburtsgewicht, Atemwegsinfekte in der Kindheit.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Eine wichtige Differentialdiagnose ist Asthma. Bei manchen Patienten mit chronischem Asthma ist mit den aktuellen bildgebenden und physiologischen Testverfahren keine klare Unterscheidung von einer COPD möglich. Bei diesen Patienten ähnelt das derzeitige Management dem bei Asthma. Andere potentielle Diagnosen sind in der Regel leichter von einer COPD abzugrenzen (**Tabelle 2.7**).

Tabelle 2.7. Differentialdiagnose von COPD

Diagnose	Hinweisende Merkmale
COPD	Auftreten im mittleren Lebensalter. Symptome langsam fortschreitend. Tabakrauchen in der Anamnese oder Exposition gegenüber anderen Arten von Rauch.
Asthma	Auftreten im frühen Lebensalter (oftmals in der Kindheit). Symptome schwanken stark von Tag zu Tag. Symptome verschlimmern sich nachts/am frühen Morgen. Allergie, Rhinitis und/oder Ekzem ebenfalls vorhanden. Asthma in der Familienanamnese. Gleichzeitig bestehende Adipositas.
Stauungsherzinsuffizienz	Thoraxröntgenbild zeigt Erweiterung des Herzens, Lungenödem. Lungenfunktionstests deuten auf eine Volumenrestriktion, nicht auf eine Atemwegsobstruktion, hin
Bronchiektasie	Große Volumina purulenten Sputums. Häufig mit bakterieller Infektion assoziiert. Thoraxröntgenbild/CT zeigt Bronchialerweiterung, Bronchialwandverdickung.
Tuberkulose	Auftreten in jedem Lebensalter. Thoraxröntgenbild zeigt Lungeninfiltrat. Mikrobiologische Bestätigung. Hohe lokale Prävalenz von Tuberkulose.
Oblitative Bronchiolitis	Auftreten im jüngeren Lebensalter, Nichtraucher. Mögliche rheumatoide Arthritis in der Anamnese oder akute Rauchexposition. Nach Lungen- oder Knochenmarktransplantation zu beobachten. CT in Expiration zeigt hypodense Areale.
Diffuse Panbronchiolitis	Vorwiegend bei Patienten asiatischer Abstammung. Patienten sind meistens männlich und Nichtraucher. Fast alle Patienten leiden an chronischer Sinusitis. Thoraxröntgenbild und HRCT zeigen diffuse kleine zentrilobuläre noduläre Opazität und Hyperinflation.
<i>Diese Merkmale sind tendenziell charakteristisch für die jeweiligen Erkrankungen, aber keineswegs obligatorisch. Beispielsweise kann auch eine Person, die nie geraucht hat, an COPD erkranken (vor allem in den Entwicklungsländern, wo andere Risikofaktoren bedeutsamer sein können als Zigarettenrauchen); Asthma kann sich auch bei erwachsenen und sogar bei betagten Patienten entwickeln.</i>	

Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD). Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt bei allen Patienten mit diagnostizierter COPD ein einmaliges Screening, insbesondere in Gebieten mit hoher AATD-Prävalenz.¹⁴ Eine niedrige Konzentration (< 20% des Normalwerts) deutet stark auf einen homozygoten Mangel hin. Familienmitglieder sollten ebenfalls gescreent werden.

BEURTEILUNG

Das Ziel der COPD-Beurteilung besteht darin, den Schweregrad der Atemwegsobstruktion, deren Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten und das Risiko künftiger Ereignisse (wie Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen oder Tod) zu ermitteln, um letztendlich die Therapie zu leiten. Hierfür müssen im Rahmen der COPD-Beurteilung folgende Krankheitsaspekte separat bewertet werden:

- Vorliegen und Schweregrad von Anomalien in der Spirometrie
- Aktuelle Natur und Größenordnung der Symptome des Patienten
- Exazerbationen in der Vorgeschichte und künftiges Risiko von Exazerbationen
- Komorbiditäten

Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion

Die Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion bei COPD ist in **Tabelle 2.4** dargestellt. Aus Gründen der Einfachheit werden spezifische spirometrische Grenzwerte verwendet. Um die Schwankungsbreite zu minimieren, sollte vor der Spirometrie eine geeignete Dosis von mindestens einem kurz wirkenden inhalativen Bronchodilatator verabreicht werden.

Tabelle 2.4. Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion bei COPD (auf Grundlage des post-bronchodilatatorisch ermittelten FEV₁)

Bei Patienten mit FEV ₁ /FVC < 0,70:		
GOLD 1:	Leicht	FEV ₁ ≥ 80% Soll
GOLD 2:	Mittelschwer	50% ≤ FEV ₁ < 80% Soll
GOLD 3:	Schwer	30% ≤ FEV ₁ < 50% Soll
GOLD 4:	Sehr schwer	FEV ₁ < 30% Soll

Hier ist zu beachten, dass nur eine schwache Korrelation zwischen FEV₁, Symptomen und Beeinträchtigung des Gesundheitszustands besteht.^{15,16} Dementsprechend ist auch eine formale Beurteilung der Symptome erforderlich.

Beurteilung der Symptome

In der Vergangenheit wurde die COPD als Krankheit angesehen, die weitgehend durch Atemnot geprägt ist. Ein einfaches Instrument zur Messung der Atemnot wie der mMRC-Fragebogen (Modified British Medical Research Council Questionnaire)¹⁷ (**Tabelle 2.5**) wurde als ausreichend betrachtet, da der mMRC gut zu anderen Messungen des Gesundheitszustands passt und das zukünftige Mortalitätsrisiko prognostiziert.^{18,19}

Tabelle 2.5. Modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala^a

BITTE KREUZEN SIE DAS AUF SIE ZUTREFFENDE KÄSTCHEN AN (NUR EIN KÄSTCHEN) (Grade 0-4)

mMRC-Grad 0. Atemnot nur bei schwerer Anstrengung	<input type="checkbox"/>
mMRC-Grad 1. Atemnot nur beim schnellen Gehen in der Ebene oder Bergaufgehen mit leichter Steigung	<input type="checkbox"/>
mMRC-Grad 2. Langsameres Gehen in der Ebene als Gleichaltrige wegen Atemnot oder Pausen beim Gehen in der Ebene in selbst gewählter Geschwindigkeit wegen Atemnot	<input type="checkbox"/>
mMRC-Grad 3. Pause beim Gehen in der Ebene wegen Atemnot nach etwa 100 Metern oder nach wenigen Minuten	<input type="checkbox"/>
mMRC-Grad 4. Wegen Atemnot kein Verlassen des Hauses möglich oder Atemnot beim An- oder Auskleiden	<input type="checkbox"/>

^a Fletcher CM. *BMJ* 1960; 2: 1662.

Abbildung 2.3. CAT-Test

Bitte kreuzen Sie unten bei jeder Aussage die Zahl an (☺), die Ihren momentanen Zustand am besten beschreibt. Wählen Sie für jede Frage nur eine Antwort.

Beispiel:	Ich bin sehr glücklich	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹	Ich bin sehr traurig	SCORE
Ich huste nie	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich huste ständig	<input type="checkbox"/>
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich bin völlig verschleimt	<input type="checkbox"/>
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich spüre ein starkes Engegefühl in der Brust	<input type="checkbox"/>
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 stark außer Atem	<input type="checkbox"/>
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
Ich schlafe tief und fest	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich schlafe wegen meiner Lungenerkrankung nicht tief und fest	<input type="checkbox"/>
Ich habe viel Energie	☺ 0 1 2 3 4 5 ☹		Ich habe überhaupt keine Energie	<input type="checkbox"/>
Literatur: Jones et al. <i>ERJ</i> 2009; 34 (3); 648-54.				GESAMT-SCORE <input type="checkbox"/>

Inzwischen wird jedoch allgemein anerkannt, dass eine COPD die Patienten über die reine Atemnot hinaus belastet.²⁰ Aus diesem Grund wird eine umfassende Beurteilung der Symptome empfohlen. Für diesen Zweck wurden Messgrößen wie der CAT-Test (COPD Assessment Test, CAT™)¹ (**Abbildung 2.3**) und der CCQ-Fragebogen (COPD Control Questionnaire, CCQ[®]) entwickelt, die sich dafür gut eignen. Revidierte kombinierte COPD-Beurteilung

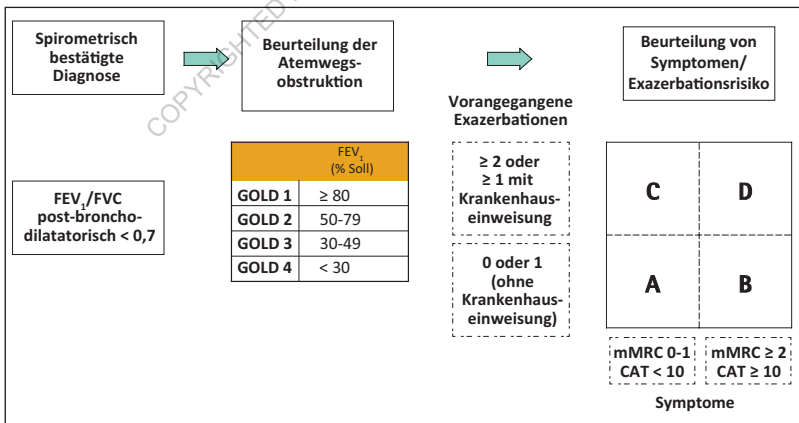
¹ Der CAT-Test wurde von einer multidisziplinären Gruppe internationaler COPD-Experten entwickelt und von GSK unterstützt. Der CAT-Test und das CAT-Logo sind Warenzeichen der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe. © 2009 GlaxoSmithKline. Alle Rechte vorbehalten. Aktivitäten von GSK in Verbindung mit dem CAT-Test werden von einem Governance Board aus unabhängigen externen Experten beaufsichtigt, von denen einer dem Board vorsteht.

Revidierte kombinierte COPD-Beurteilung

Um die Auswirkungen einer COPD auf den einzelnen Patienten genauer zu erfassen, wird die Beurteilung der Symptome zusammen mit der spirometrischen Klassifikation und/oder dem Exazerbationsrisiko des Patienten berücksichtigt. Das „ABCD“-Beurteilungsinstrument aus den aktualisierten GOLD-Leitlinien 2011 stellte in dieser Hinsicht einen großen Fortschritt gegenüber dem einfachen spirometrischen Klassifikationssystem in den früheren Versionen der GOLD-Leitlinien dar, da es patientenberichtete Outcomes integrierte und die Bedeutung der Prävention von Exazerbationen beim COPD-Management hervorhob. Es wies allerdings auch bedeutende Schwächen auf. Erstens schnitt das ABCD-Beurteilungsinstrument im Hinblick auf die Prognose der Mortalität oder andere wichtige gesundheitsbezogene Outcomes bei COPD nicht besser ab als die spirometrische Klassifikation.²¹⁻²³ Darüber hinaus wurden die Gruppe-„D“-Outcomes durch zwei Parameter modifiziert: Lungenfunktion und/oder vorangegangene Exazerbationen, was für Verwirrung sorgte.¹⁶ Um diese und andere Bedenken anzugehen (und zugleich die Konsistenz und Einfachheit für den praktizierenden Kliniker beizubehalten), wird eine verfeinerte Version des ABCD-Beurteilungsinstruments vorgeschlagen, das die spirometrischen Grade von den ABCD-Gruppen trennt. Für einige therapeutische Empfehlungen werden „ABCD“-Gruppen ausschließlich von den Symptomen und früheren Exazerbationen des Patienten abgeleitet. Die Spirometrie bleibt, zusammen mit den Symptomen und früheren Exazerbationen des Patienten, weiterhin entscheidend für die Diagnose, Prognose und Erwägung von anderen wichtigen therapeutischen Ansätzen. Eine Illustration dieses neuen Ansatzes findet sich in **Abbildung 2.4**.

Im Rahmen des verfeinerten Beurteilungsschemas sollen sich Patienten einer Spirometrie unterziehen, um zunächst den Schweregrad der Atemwegobstruktion (d. h. den spirometrischen Grad) zu ermitteln. Danach soll eine Beurteilung entweder ihrer Dyspnoe mittels mMRC oder ihrer Symptome mittels CAT™ erfolgen. Zum Schluss soll ihre Anamnese im Hinblick auf Exazerbationen (vorherige Hospitalisierungen eingeschlossen) dokumentiert werden.

Abbildung 2.4. Das verfeinerte ABCD-Beurteilungsinstrument



Beispiel: Stellen Sie sich zwei Patienten vor – beide mit einem FEV₁ < 30% Soll und CAT-Scores von 18 –, wobei einer im vergangenen Jahr keine und der andere drei Exazerbationen erlitten hat. Nach dem

früheren Klassifikationsschema wären beide Patienten der GOLD-Gruppe D zugeordnet worden. Nach dem neuen vorgeschlagenen Schema jedoch würde der Patient mit drei Exazerbationen im vergangenen Jahr der Kategorie GOLD-Grad 4, Gruppe D und der Patient ohne Exazerbationen der Kategorie GOLD-Grad 4, Gruppe B zugeordnet werden.

Dieses Klassifikationsschema kann die Erwägung von individuell zugeschnittenen Therapien (Prävention von Exazerbationen versus Symptomlinderung entsprechend dem obigen Beispiel) erleichtern und zudem als Entscheidungshilfe bei der Eskalation und Deeskalation der therapeutischen Strategien für einen spezifischen Patienten dienen.

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

EVIDENZ ZUR PRÄVENTION UND DAUERThERAPIE

ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- Die Raucherentwöhnung ist von entscheidender Bedeutung. Pharmakotherapie und Nikotinersatz erhöhen zuverlässig die langfristigen Rauchabstinenzraten.
- Die Effektivität und Sicherheit von E-Zigaretten als Rauchstopp-Hilfe sind derzeit unsicher.
- Eine pharmakologische Therapie kann COPD-Symptome reduzieren, Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen senken sowie den Gesundheitszustand und die Belastungstoleranz verbessern.
- Jedes pharmakologische Behandlungsschema sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden, sich nach dem Schweregrad der Symptome, dem Exazerbationsrisiko, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Kosten von Arzneimitteln richten und das Ansprechen und die Vorlieben des Patienten sowie dessen Fähigkeit zum Umgang mit verschiedenen Arzneimittelabgabesystemen berücksichtigen.
- Die Inhalationstechnik muss regelmäßig überprüft werden.
- Grippeimpfungen vermindern die Inzidenz von Infekten der unteren Atemwege.
- Pneumokokkenimpfungen vermindern Infekte der unteren Atemwege.
- Pulmonale Rehabilitation verbessert die Symptome und Lebensqualität sowie die körperliche und emotionale Teilnahme an Alltagsaktivitäten.
- Bei Patienten mit schwerer chronischer Hypoxämie in Ruhe verbessert eine Langzeit-Sauerstofftherapie das Überleben.
- Bei Patienten mit stabiler COPD und moderater Desaturierung in Ruhe oder unter Belastung sollte keine routinemäßige Verordnung einer Langzeit-Sauerstofftherapie erfolgen. Bei der Ermittlung des Bedarfs eines Patienten an zusätzlichem Sauerstoff müssen jedoch individuelle Patientenfaktoren berücksichtigt werden.
- Bei Patienten mit schwerer chronischer Hyperkapnie und anamnestisch bekannter Hospitalisierung wegen akuter respiratorischer Insuffizienz kann eine langfristige nichtinvasive Beatmung die Mortalität senken und erneute Hospitalisierungen verhindern.
- Bei ausgewählten Patienten mit einem fortgeschrittenen Emphysem, das refraktär gegenüber einer optimierten medizinischen Behandlung ist, kann eine chirurgische oder bronchoskopische interventionelle Behandlung Nutzen bringen.
- Bei fortgeschrittener COPD können Symptome mit palliativen Maßnahmen wirksam beherrscht werden.

RAUCHERENTWÖHNUNG

Ein Rauchverzicht ist die wirksamste Maßnahme, mit der sich der natürliche Verlauf einer COPD beeinflussen lässt. Wenn für die Raucherentwöhnung wirksame Ressourcen und ausreichend Zeit aufgewendet werden, lassen sich langfristige Erfolgsraten von bis zu 25% erreichen.²⁴

Medizinische Fachpersonen, die ihre Patienten bei der Raucherentwöhnung unterstützen möchten, können auf eine hilfreiche Rahmenstrategie in Form eines fünfstufigen Interventionsprogramms²⁵⁻²⁷ zurückgreifen (**Tabelle 3.1**).^{25,27,28}

Tabelle 3.1. Kurzstrategien zur Unterstützung von Patienten, die das Rauchen aufgeben möchten

• BEFRAGEN (ASK):	Nehmen Sie bei jedem Termin eine systematische Identifikation von Rauchern vor. <i>Implementieren Sie ein praxisweites System, das gewährleistet, dass bei JEDEM Patienten und bei JEDEM Termin der Raucherstatus abgefragt und dokumentiert wird.</i>
• ANRATEN (ADVISE):	Raten Sie allen Rauchern dringend, das Rauchen aufzugeben. <i>Raten Sie jedem Raucher dringend und in einer klaren, starken und auf die Person abgestimmten Sprache, mit dem Rauchen aufzuhören.</i>
• BEURTEILEN (ASSESS):	Beurteilen Sie die Bereitschaft und Motivation des Patienten, einen Rauchstoppversuch zu unternehmen. <i>Fragen Sie jeden Raucher, ob er zum jetzigen Zeitpunkt (z. B. in den nächsten 30 Tagen) versuchen möchte, das Rauchen einzustellen.</i>
• UNTERSTÜTZEN (ASSIST):	Unterstützen Sie den Patienten bei der Raucherentwöhnung. <i>Helfen Sie dem Patienten mit einem Rauchstopp-Plan; bieten Sie ihm eine praktische Beratung; leisten Sie soziale Unterstützung innerhalb der Behandlung; helfen Sie dem Patienten, soziale Unterstützung außerhalb der Behandlung zu bekommen; empfehlen Sie die Anwendung einer zugelassenen Pharmakotherapie, von speziellen Situationen abgesehen; stellen Sie dem Patienten zusätzliche Materialien zur Verfügung.</i>
• VEREINBAREN DER NACHBETREUUNG (ARRANGE):	Vereinbaren Sie Termine im Rahmen der Nachbetreuung. <i>Vereinbaren Sie Termine im Rahmen der Nachbetreuung, entweder persönlich oder telefonisch.</i>

Beratung. Eine Beratung durch Ärzte oder sonstige medizinische Fachpersonen steigert die Rauchstopp-raten signifikant gegenüber Strategien auf Eigeninitiative.²⁹ Bereits eine kurzzeitige (3 Minuten) Beratung mit dem Ziel, den Raucher zum Rauchverzicht zu motivieren, verbessert die Rauchstopp-rate.²⁹ Es existiert ein Zusammenhang zwischen der Intensität der Beratung und dem Erfolg des Rauchstopp-s.³⁰

SCHUTZIMPFUNGEN

Grippeimpfung

Eine Grippeimpfung kann bei COPD-Patienten schwerwiegende Erkrankungen (wie Infekte der unteren Atemwege, die eine Hospitalisierung erforderlich machen)³¹ und Todesfälle reduzieren.³²⁻³⁵

Pneumokokkenimpfung

Eine Pneumokokkenimpfung (PCV13 und PPSV23) wird bei allen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren empfohlen (**Tabelle 3.2**). Eine Impfung mit PPSV23 wird auch bei jüngeren COPD-Patienten mit bedeutenden Begleiterkrankungen einschließlich chronischer Herz- oder Lungenerkrankung befürwortet.³⁶ PPSV23 vermindert bei COPD-Patienten < 65 Jahren mit einem $FEV_1 < 40\%$ Soll oder Komorbiditäten (vor allem kardialer Art) erwiesenermaßen die Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie.³⁷

Tabelle 3.2. Schutzimpfung bei stabiler COPD

- Eine Grippeimpfung reduziert bei COPD-Patienten schwerwiegende Erkrankungen und Todesfälle (**Evidenz B**).
- Der 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) vermindert bei COPD-Patienten < 65 Jahren mit einem $FEV_1 < 40\%$ Soll und bei Patienten mit Komorbiditäten erwiesenermaßen die Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie (**Evidenz B**).
- In der Allgemeinbevölkerung von Erwachsenen im Alter von ≥ 65 Jahren hat der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV13) eine signifikante Wirksamkeit hinsichtlich der Verminderung von Bakteriämie und schwerwiegender invasiver Pneumokokken-Erkrankung gezeigt (**Evidenz B**).

PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE BEI STABILER COPD

Die pharmakologische Therapie bei COPD zielt darauf ab, Symptome zu lindern, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu reduzieren und die Belastungstoleranz sowie den Gesundheitszustand zu verbessern. Bisher liegt keine schlüssige Evidenz aus klinischen Studien vor, die belegt, dass eine der aktuell verfügbaren COPD-Medikationen den langfristigen Verlust der Lungenfunktion modifiziert.³⁸⁻⁴²

Die bei der COPD-Behandlung häufig eingesetzten Medikamentenklassen sind in **Tabelle 3.3** dargestellt.

Bronchodilatoren

Bronchodilatoren sind Medikamente, welche das FEV_1 erhöhen und/oder andere spirometrische Variablen verändern.

- Bronchodilatoren werden bei COPD meistens auf regelmäßiger Basis zur Vorbeugung oder Linderung von Symptomen eingesetzt.
- Die Toxizität ist auch dosisabhängig (**Tabelle 3.3**).
- Eine Anwendung von kurz wirkenden Bronchodilatoren auf regelmäßiger Basis wird nicht generell empfohlen.

Beta₂-Agonisten

- Die Hauptwirkung von Beta₂-Agonisten besteht in der Entspannung der glatten Atemwegsmuskulatur durch Stimulation der beta₂-adrenergen Rezeptoren, was das zyklische AMP erhöht und einen funktionellen Antagonismus zur Bronchokonstriktion induziert.
- Es gibt kurz wirkende (SABA) und lang wirkende (LABA) Beta₂-Agonisten.
- Formoterol und Salmeterol sind zweimal täglich anzuwendende LABA, die zu einer signifikanten Verbesserung von FEV_1 und Lungenvolumen, Dyspnoe, Gesundheitszustand, Exazerbationsrate

und Anzahl von Krankenhauseinweisungen führen,⁴³ aber keine Wirkung auf die Mortalität oder Geschwindigkeit des Niedergangs der Lungenfunktion besitzen.

- Indacaterol ist ein einmal täglich anzuwendendes LABA, das eine Besserung von Atemnot,^{44,45} Gesundheitszustand⁴⁵ und Exazerbationsrate bewirkt.⁴⁵
- Olodaterol und Vilanterol sind zwei weitere einmal täglich anzuwendende LABA und verbessern Lungenfunktion und Symptome.^{46,47}
- **Nebenwirkungen.** Eine Stimulation von beta₂-adrenergen Rezeptoren kann eine Sinustachykardie in Ruhe induzieren und besitzt das Potential, bei empfindlichen Patienten Herzrhythmusstörungen auszulösen. Bei manchen älteren Patienten, die mit höheren Dosen von Beta₂-Agonisten behandelt werden, kann es unabhängig vom Verabreichungsweg zu einem störenden und ausgeprägten somatischen Tremor kommen.

Antimuskarinika

- Antimuskarinika blockieren die bronchokonstriktorisches Eigenschaften von Acetylcholin auf M3-Muskarinrezeptoren, die in der glatten Atemwegsmuskulatur exprimiert werden.⁴⁸
- Kurz wirkende Antimuskarinika (SAMA), d. h. Ipratropium und Oxitropium, und lang wirkende Muskarin-Antagonisten (LAMA), wie Tiotropium, Aclidinium, Glycopyrroniumbromid und Umeclidinium, wirken auf unterschiedliche Weise auf die Rezeptoren.⁴⁸
- Eine systematische Auswertung von RCT ergab, daß Ipratropium allein gegenüber kurz wirkenden Beta₂-Agonisten einen geringen Nutzen im Hinblick auf Lungenfunktion, Gesundheitszustand und Notwendigkeit von oralen Steroiden brachte.⁴⁹
- In klinischen Studien zeigte sich unter LAMA-Behandlung (Tiotropium) ein größerer Effekt auf die Exazerbationsrate versus LABA-Behandlung.^{50,51}
- **Nebenwirkungen.** Da inhalative Anticholinergika nur geringfügig resorbiert werden, sind störende systemische Wirkungen, wie sie unter Atropin zu beobachten sind, begrenzt.^{48,52} In der umfassenden Anwendung dieser Wirkstoffklasse hat sich über einen breiten Bereich von Dosen und klinischen Settings gezeigt, dass diese sehr sicher ist. Die Hauptnebenwirkung ist Mundtrockenheit.^{53,54}

Methylxanthine

- Die genauen Wirkungen von Xanthinderivaten werden nach wie vor kontrovers diskutiert.
- Das am häufigsten eingesetzte Methylxanthin Theophyllin wird über Cytochrom-P450-Mischfunktion-Oxidasen metabolisiert. Die Clearance des Arzneimittels nimmt mit dem Alter ab.
- Es liegt Evidenz für eine geringe bronchienerweiternde Wirkung gegenüber Placebo bei Patienten mit stabiler COPD vor.⁵⁵
- Die Zugabe von Theophyllin zu Salmeterol führt zu einer stärkeren Verbesserung von FEV₁ und Atemnot als die alleinige Gabe von Salmeterol.^{56,57}
- Die Evidenz zur Wirkung von niedrig dosiertem Theophyllin auf die Exazerbationsraten ist begrenzt und widersprüchlich.^{58,59}
- **Nebenwirkungen.** Die Toxizität ist dosisabhängig, was ein besonderes Problem von Xanthinderi-

vaten darstellt, da ihre therapeutische Breite niedrig ist und der Nutzen größtenteils erst dann eintritt, wenn nahezu toxische Dosen angewendet werden.^{55,60}

Bronchodilatatorische Kombinationstherapie

- Die Kombination von Bronchodilatoren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Wirkdauern kann gegenüber der Dosiserhöhung eines einzelnen Bronchodilatators den Grad der Bronchodilatation steigern und geht dabei mit einem niedrigeren Nebenwirkungsrisiko einher.⁶¹
- Kombinationen von SABA und SAMA haben sich bei der Verbesserung von FEV₁ und Symptomen gegenüber den jeweiligen Einzelmedikationen als überlegen erwiesen.⁶²
- Die Behandlung mit Formoterol und Tiotropium in *separaten Inhalatoren* besitzt einen größeren Einfluss auf das FEV₁ als die jeweiligen Einzelkomponenten.⁶³
- Es sind zahlreiche Kombinationen von LABA und LAMA in einem *einzelnen Inhalator* erhältlich (**Tabelle 3.3**).
- Auch ein zweimal tägliches Regime mit LABA/LAMA in niedrigerer Dosierung bewirkt bei COPD-Patienten erwiesenermaßen eine Verbesserung von Symptomen und Gesundheitszustand⁶⁴ (**Tabelle 3.4**).

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Tabelle 3.3. Häufig eingesetzte Medikationen für die Dauertherapie bei COPD*

Medikament	Inhalator (mcg)	Lösung für einen Vernebler (mg/ml)	Oral	Durchstechflaschen zur Injektion (mg)	Dauer der Wirkung (Stunden)
Beta₂-Agonisten					
<i>Kurz wirkend</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2,5 mg (Tablette), 0,05% (Sirup)		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0,1, 0,21, 0,25, 0,42			6-8
Salbutamol (Albuterol)	90, 100, 200 (MDI & DPI) [†]	1, 2, 2,5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (Tablette), 8 mg (Depot-Tablette), 0,024%/0,4 mg (Sirup)	0,1, 0,5 mg	4-6, 12 (Depot-Präparat)
Terbutalin	500 (DPI)		2,5, 5 mg (Tablette)	0,2, 0,25, 1 mg	4-6
<i>Lang wirkend</i>					
Arformoterol		0,0075'			12
Formoterol	4,5-9 (DPI)	0,01'			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Olodaterol	2,5, 5 (SMI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12
Anticholinergika					
<i>Kurz wirkend</i>					
Ipratropium-bromid	20, 40 (MDI)	0,2			6-8
Oxitropiumbromid	100 (MDI)				7-9
<i>Lang wirkend</i>					
Acclidiniumbromid	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Glycopyrronium-bromid	15,6 & 50 (DPI) [‡]		1 mg (Lösung)	0,2 mg	12-24
Tiotropium	18 (DPI), 2,5 & 5 (SMI)				24
Umeclidinium	62,5 (DPI)				24
Kombination von kurz wirkenden Beta₂-Agonisten plus Anticholinergika in einem Gerät					
Fenoterol/ Ipratropium	50/20 (SMI)	1,25, 0,5 mg in 4 ml			6-8
Salbutamol/ Ipratropium	100/20 (SMI), 75/15 (MDI)	0,5, 2,5 mg in 3 ml			6-8
Kombination von lang wirkenden Beta₂-Agonisten plus Anticholinergika in einem Gerät					
Formoterol/ Acclidinium	12/400 (DPI)				12
Formoterol/ Glycopyrronium	9,6/14,4 (MDI)				12
Indacaterol/ Glycopyrronium	27,5/15,6 & 110/50 (DPI) [‡]				12-24
Vilanterol/ Umeclidinium	25/62,5 (DPI)				24
Olodaterol/ Tiotropium	5/5 (SMI)				24
Methylxanthine					
Aminophyllin			105 mg/ml (Lösung)	250, 500 mg	Unterschiedlich, bis zu 24
Theophyllin (SR)			100-600 mg (Tablette)	250, 400, 500 mg	Unterschiedlich, bis zu 24
Kombination von lang wirkenden Beta₂-Agonisten plus Corticosteroiden in einem Gerät					
Formoterol/ Beclomethason	6/100 (MDI & DPI)				
Formoterol/ Budesonid	4,5/160 (MDI), 4,5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)				
Formoterol/ Mometason	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterol/ Fluticason	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)				
Vilanterol/ Fluticasonfuroat	25/100 (DPI)				
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren					
Roflumilast			500 mcg (Tablette)		

MDI = Dosieraerosol (metered dose inhaler); DPI = Trockenpulverinhalator (dry powder inhaler); SMI = Soft-Mist-Inhalator

* Nicht alle Formulierungen sind in allen Ländern erhältlich; in manchen Ländern können andere Formulierungen und Dosierungen erhältlich sein.

‡ Verfügbarkeit von Dosen von Land zu Land unterschiedlich

[†] Formoterol Lösung für einen Vernebler basiert auf der Einzeldosis-Durchstechflasche mit 20 mcg in einem Volumen von 2,0 ml

[†] Je nach Land unterschiedliche Dosis

Tabelle 3.4. Bronchodilatoren bei stabiler COPD

- Inhalative Bronchodilatoren spielen bei der Beherrschung der Symptome einer COPD eine zentrale Rolle und werden häufig auf regelmäßiger Basis angewendet, um Symptome zu vermeiden oder zu lindern (**Evidenz A**).
- Eine regelmäßige und bedarfsorientierte Anwendung von SABA oder SAMA verbessert das FEV₁ und die Symptome (**Evidenz A**).
- Kombinationen von SABA und SAMA haben sich bei der Verbesserung von FEV₁ und Symptomen gegenüber den jeweiligen Einzelmedikationen als überlegen erwiesen (**Evidenz A**).
- LABA und LAMA verbessern signifikant die Lungenfunktion, Atemnot und den Gesundheitszustand und reduzieren die Exazerbationsrate (**Evidenz A**).
- LAMA besitzen gegenüber LABA eine stärkere Wirkung im Sinne einer Verminderung von Exazerbationen (**Evidenz A**) und Krankenhauseinweisungen (**Evidenz B**).
- Eine Kombinationsbehandlung mit einem LABA und einem LAMA führt gegenüber einer Monotherapie zu einer Erhöhung des FEV₁ und einer Verminderung von Symptomen (**Evidenz A**).
- Eine Kombinationsbehandlung mit einem LABA und einem LAMA führt gegenüber einer Monotherapie (**Evidenz B**) oder ICS/LABA (**Evidenz B**) zu einer Reduktion von Exazerbationen.
- Tiotropium verbessert die Effektivität einer pulmonalen Rehabilitation, indem es die körperliche Leistungsfähigkeit erhöht (**Evidenz B**).
- Die bronchierweiternde Wirkung von Theophyllin bei stabiler COPD ist gering (**Evidenz A**), und dies ist mit einem bescheidenen symptomatischen Nutzen verbunden (**Evidenz B**).

Entzündungshemmende Arzneimittel

- Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln mit entzündungshemmenden Wirkungen stellen Exazerbationen (z. B. Exazerbationsrate, Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Zeit bis zur ersten Exazerbation) bis heute den wichtigsten klinisch relevanten Endpunkt dar (**Tabelle 3.5**).

Inhalative Corticosteroide (ICS)

- **ICS in Kombination mit lang wirkenden Bronchodilatoren.** Bei Patienten mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD und Exazerbationen ist ein ICS in Kombination mit einem LABA hinsichtlich der Verbesserung von Lungenfunktion, Gesundheitszustand und der Verringerung von Exazerbationen wirksamer als die jeweiligen Einzelkomponenten.^{65,66}
- **Nebenwirkungen.** Aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) liegt Evidenz von hoher Qualität dafür vor, dass die Anwendung von ICS mit einer höheren Prävalenz von oraler Candidose, Heiserkeit, Blutergüssen der Haut und Pneumonie assoziiert ist.⁶⁷
- **Entzug von ICS.** Studien zum Entzug von ICS erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse im Hinblick auf die Konsequenzen eines Entzugs für Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationen.⁶⁸⁻⁷² Die Unterschiede zwischen den Studien könnten auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein, darunter die Anwendung von lang wirkenden Bronchodilatoren als Hintergrundtherapie, die die Wirkungen eines ICS-Entzugs minimieren könnte.

Tabelle 3.5. Entzündungshemmende Therapie bei stabiler COPD

Inhalative Corticosteroide

- Bei Patienten mit Exazerbationen und mittelschwerer bis sehr schwerer COPD ist ein ICS in Kombination mit einem LABA hinsichtlich der Verbesserung von Lungenfunktion, Gesundheitszustand und der Verringerung von Exazerbationen wirksamer als die jeweiligen Einzelkomponenten (**Evidenz A**).
- Eine regelmäßige Behandlung mit ICS erhöht das Risiko einer Pneumonie, vor allem bei Patienten mit schwerer Erkrankung (**Evidenz A**).
- Eine inhalative Dreifachtherapie mit ICS/LAMA/LABA verbessert Lungenfunktion, Symptome und Gesundheitszustand (**Evidenz A**) und vermindert Exazerbationen (**Evidenz B**) gegenüber einer Therapie mit ICS/LABA oder einer LAMA-Monotherapie.

Orale Glucocorticoide

- Eine langfristige Anwendung von oralen Glucocorticoiden geht mit zahlreichen Nebenwirkungen einher (**Evidenz A**), während es keine Evidenz für einen Nutzen gibt (**Evidenz C**).

PDE4-Inhibitoren

- Bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und anamnestisch bekannten Exazerbationen:
 - Ein PDE4-Inhibitor verbessert die Lungenfunktion und reduziert mittelschwere und schwere Exazerbationen (**Evidenz A**).
 - Bei Patienten unter Behandlung mit LABA/ICS-Festdosiskombinationen verbessert ein PDE4-Inhibitor die Lungenfunktion und vermindert Exazerbationen (**Evidenz B**).

Antibiotika

- Eine Langzeitbehandlung mit Azithromycin und Erythromycin reduziert Exazerbationen über ein Jahr (**Evidenz A**).
- Eine Behandlung mit Azithromycin ist mit einer erhöhten Inzidenz resistenter Bakterien (**Evidenz A**) und Beeinträchtigungen in Hörtests (**Evidenz B**) verbunden.

Mukolytika/Antioxidantien

- Eine regelmäßige Anwendung von NAC und Carbocystein vermindert in ausgewählten Patientenpopulationen das Exazerbationsrisiko (**Evidenz B**).

Andere entzündungshemmende Wirkstoffe

- Bei COPD-Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko, bei denen keine Statintherapie indiziert ist, bewirkt Simvastatin keine Prävention von Exazerbationen (**Evidenz A**). Beobachtungsstudien weisen jedoch darauf hin, dass Statine bei COPD-Patienten, die im Rahmen einer kardiovaskulären oder metabolischen Indikation mit Statinen behandelt werden, positive Effekte auf bestimmte Outcomes haben können (**Evidenz C**).
- Leukotrien-Modifikatoren wurden bei COPD-Patienten nicht ausreichend getestet.

- Inhalative Dreifachtherapie
 - Das Step-up der Inhalationstherapie zu LABA plus LAMA plus ICS (Dreifachtherapie) kann nach verschiedenen Ansätzen erfolgen.⁷³
 - Dies kann die Lungenfunktion und die von Patienten berichteten Outcomes verbessern.⁷⁴⁻⁷⁷
 - Die Zugabe eines LAMA zu einer bestehenden LABA/ICS-Behandlung verbessert die Lungenfunktion und von Patienten berichtete Outcomes, insbesondere das Exazerbationsrisiko.^{75,78-80}
 - In einer RCT zeigte sich bei Zugabe von ICS zu LABA plus LAMA kein Nutzen im Hinblick auf Exazerbationen.⁸¹
 - Insgesamt wird weitere Evidenz benötigt, um Schlussfolgerungen zum Nutzen einer Dreifachtherapie mit LABA/LAMA/ICS im Vergleich zu LABA/LAMA ziehen zu können.

- Orale Glucocorticoide
 - Orale Glucocorticoide haben zahlreiche Nebenwirkungen, darunter Steroidmyopathie,⁸² was bei Patienten mit sehr schwerer COPD zu Muskelschwäche, verminderter Funktionsfähigkeit und respiratorischer Insuffizienz beitragen kann.
 - Während orale Glucocorticoide beim akuten Management von Exazerbationen eine Rolle spielen, haben sie für die chronische tägliche Behandlung der COPD keine Bedeutung, da sie in Anbetracht der hohen Rate systemischer Komplikationen keinen Nutzen bringen.
- Phosphodiesterase-4-(PDE4-)Inhibitoren
 - Roflumilast reduziert bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und anamnestisch bekannten Exazerbationen mittelschwere und schwere Exazerbationen, die mit systemischen Corticosteroiden behandelt werden.⁸³
 - **Nebenwirkungen.** PDE4-Inhibitoren haben mehr Nebenwirkungen als inhalative COPD-Medikationen.⁸⁴ Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Schlafstörungen und Kopfschmerzen.
- Antibiotika
 - Jüngerer Studien zufolge kann die regelmäßige Anwendung von Makrolidantibiotika die Exazerbationsrate reduzieren.^{85,86}
- Mukolytika (Mukokinetika, Mukoregulatoren) und Antioxidantien (NAC, Carbocystein)
 - Bei COPD-Patienten, die keine inhalativen Corticosteroide erhalten, kann eine regelmäßige Behandlung mit Mukolytika wie Carbocystein und N-Acetylcystein Exazerbationen vermindern und den Gesundheitszustand etwas verbessern.^{87,88}

Probleme in Verbindung mit dem inhalativen Verabreichungsweg

- Determinanten einer schlechten Inhalationstechnik bei Asthma- und COPD-Patienten sind: höheres Alter, Anwendung mehrerer Inhalationsgeräte und keine vorherige Schulung in der Inhalationstechnik.⁸⁹
- Die größten Fehler bei der Anwendung von Inhalationsgeräten resultieren aus Problemen mit der Inhalationsgeschwindigkeit, Inhalationsdauer, Koordination und Dosisvorbereitung sowie mit dem Exhalationsmanöver vor der Inhalation und Anhalten der Atmung nach Inhalation der Dosis (**Tabelle 3.6**).⁹⁰

Tabelle 3.6. Inhalativer Verabreichungsweg

- Wenn eine Behandlung auf inhalativem Weg verabreicht wird, kann nicht stark genug betont werden, dass die Schulung und das Training der Patienten in der korrekten Inhalationstechnik von zentraler Bedeutung sind.
- Die Wahl des Inhalationsgeräts muss auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden und hängt von folgenden Faktoren ab: Zugang, Kosten, Verschreiber und vor allem Fähigkeit und Vorliebe des Patienten.
- Wenn ein Inhalationsgerät verordnet wird, sind die Anleitung der Patienten und die Demonstration der korrekten Inhalationstechnik von wesentlicher Bedeutung, um sicherzustellen, dass die Patienten die Inhalationstechnik beherrschen. Bei jedem Folgetermin sollte zudem überprüft werden, ob die Patienten ihren Inhalator weiterhin korrekt anwenden.
- Bevor eine laufende Therapie für unzureichend erklärt wird, sollte die Inhalationstechnik (und Therapieadhärenz) des Patienten beurteilt werden.

Andere pharmakologische Behandlungen

Andere pharmakologische Behandlungen für COPD sind in **Tabelle 3.7** zusammengefasst.

Tabelle 3.7. Andere pharmakologische Behandlungen

Alpha-1-Antitrypsin-Substitutionstherapie

- Eine intravenöse Substitutionstherapie kann das Fortschreiten eines Emphysems verlangsamen (**Evidenz B**).

Antitussiva

- Es liegt keine schlüssige Evidenz für eine vorteilhafte Rolle von Antitussiva bei COPD-Patienten vor (**Evidenz C**).

Vasodilatoren

- Vasodilatoren verbessern die Outcomes nicht und können die Oxygenierung verschlechtern (**Evidenz B**).

REHABILITATION, PATIENTENSCHULUNG & SELBSTMANAGEMENT

Pulmonale Rehabilitation

- COPD-Patienten profitieren in erheblichem Maß von einer pulmonalen Rehabilitation (**Tabelle 3.8**), und die Rehabilitation hat sich als die effektivste therapeutische Strategie zur Verbesserung von Atemnot, Gesundheitszustand und Belastungstoleranz erwiesen.⁹¹

Tabelle 3.8. Pulmonale Rehabilitation, Selbstmanagement und integrative Versorgung bei COPD

Pulmonale Rehabilitation

- Bei stabilen Patienten bewirkt die pulmonale Rehabilitation eine Verbesserung von Atemnot, Gesundheitszustand und Belastungstoleranz (**Evidenz A**).
- Bei Patienten mit kurz zurückliegender Exazerbation führt die pulmonale Rehabilitation zu einer Reduktion erneuter Hospitalisierungen (≤ 4 Wochen nach Hospitalisierung) (**Evidenz B**).

Schulung und Selbstmanagement

- Eine Schulung allein hat sich nicht als effektiv erwiesen (**Evidenz C**).
- Selbstmanagement-Interventionen mit Kommunikation mit einer medizinischen Fachperson verbessern den Gesundheitszustand und verringern Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche (**Evidenz B**).

Integrierte Versorgungsprogramme

- Integrierte Versorgung und Tele-Gesundheit haben bisher keinen Nutzen gezeigt (**Evidenz B**).

UNTERSTÜTZENDE, PALLIATIV-, END-OF-LIFE- & HOSPIZVERSORGUNG

Symptomkontrolle und Palliativversorgung

- COPD ist eine hoch symptomatische Erkrankung und durch zahlreiche Merkmale geprägt, die eine symptomgeleitete palliative Behandlung erfordern, zum Beispiel Erschöpfung, Atemnot, Depression, Angst, Insomnie.
- Palliative Ansätze spielen im Rahmen der End-of-Life-Versorgung und Hospizbetreuung (ein Modell für die Versorgung von Patienten am Lebensende, die sich im letzten Stadium einer Erkrankung befinden und eine voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten haben) eine wesentliche Rolle.

Stichpunkte zur Palliativ-, End-of-Life- und Hospizversorgung bei COPD finden sich in **Tabelle 3.9**.

Tabelle 3.9. Palliativ-, End-of-Life- und Hospizversorgung bei COPD

Pulmonale Rehabilitation

- Opiate, neuromuskuläre elektrische Stimulation (NMES), Sauerstoff und Ventilatoren, die Luft in das Gesicht des Patienten blasen, können Atemnot lindern (**Evidenz C**).
- Bei mangelernährten Patienten kann eine Supplementierung von Nährstoffen die Atemmuskulatur stärken und den allgemeinen Gesundheitszustand verbessern (**Evidenz B**).
- Erschöpfung lässt sich durch Schulung im Selbstmanagement, pulmonale Rehabilitation, Unterstützung der Ernährung und Mind-Body-Interventionen lindern (**Evidenz B**).

ANDERE BEHANDLUNGEN

Sauerstofftherapie und Atemunterstützung

Sauerstofftherapie.

- Es hat sich gezeigt, dass eine Langzeit-Sauerstoffgabe (> 15 Stunden täglich) bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz und schwerer Hypoxämie in Ruhe das Überleben verbessert (**Tabelle 3.10**).⁹²

Tabelle 3.10. Sauerstofftherapie und Atemunterstützung bei stabiler COPD

Sauerstofftherapie

- Die Langzeit-Sauerstoffgabe verbessert bei Patienten mit schwerer chronischer arterieller Hypoxämie in Ruhe das Überleben (**Evidenz A**).
- Bei Patienten mit stabiler COPD und mittelschwerer arterieller Desaturierung, in Ruhe oder belastungsinduziert, führt die Verordnung einer Langzeit-Sauerstoffgabe nicht zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder bis zur ersten Krankenhauseinweisung und bietet auch keinen anhaltenden Nutzen bezüglich Gesundheitszustand, Lungenfunktion oder 6-Minuten-Gehstrecke (**Evidenz A**).
- Eine Oxygenierung in Ruhe auf Meeresspiegel schließt die Entwicklung einer schweren Hypoxämie auf Flugreisen nicht aus (**Evidenz C**).

Atemunterstützung

- Eine NPPV kann bei ausgewählten Patienten nach kurz zurückliegender Hospitalisierung das hospitalisierungsfreie Überleben verbessern, vor allem bei Patienten mit ausgeprägter persistierender Hyperkapnie tagsüber (PaCO₂ ≥ 52 mmHg) (**Evidenz B**).

Atemunterstützung

- Die nichtinvasive Beatmung (noninvasive ventilation, NIV) in Form einer nichtinvasiven Positivdruckbeatmung (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) ist die Standardbehandlung zur Verminderung der Morbidität und Mortalität bei Patienten, die wegen einer COPD-Exazerbation und akuten respiratorischen Insuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen werden.⁹³⁻⁹⁵

Stabiler Patient

- Eine NPPV kann bei ausgewählten Patienten nach kurz zurückliegender Hospitalisierung das hospitalisierungsfreie Überleben verbessern, vor allem bei Patienten mit ausgeprägter persistierender Hyperkapnie tagsüber.⁹⁶⁻⁹⁸
- Bei Patienten mit COPD und obstruktiver Schlafapnoe ist eine CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure; kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) mit einem klaren Nutzen im Sinne einer Verbesserung des Überlebens und Senkung des Risikos von Krankenhauseinweisungen assoziiert.⁹⁹

Interventionelle Therapien

- Der Vorteil einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction surgery, LVRS) gegenüber einer medikamentösen Therapie ist bei Patienten mit einem vorwiegend im oberen Lappen lokalisierten Emphysem und geringer körperlicher Belastungsfähigkeit nach Rehabilitation stärker ausgeprägt; eine LVRS ist im Vergleich zu nichtchirurgischen Versorgungsprogrammen allerdings kostspielig.
- Nichtchirurgische bronchoskopische Techniken zur Lungenvolumenreduktion können bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem, das sich gegenüber einer medikamentösen Therapie als refraktär erwiesen hat, die Belastungstoleranz, den Gesundheitszustand und die Lungenfunktion verbessern.

- Bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit sehr schwerer COPD hat sich gezeigt, dass eine Lungentransplantation die Lebensqualität und funktionelle Kapazität verbessert.
- Stichpunkte zur interventionellen Therapie bei stabiler COPD finden sich in **Tabelle 3.11**, und **Abbildung 4.3** zeigt einen Algorithmus zu verschiedenen interventionellen Therapien bei COPD.

Tabelle 3.11. Interventionelle Therapie bei stabiler COPD

Chirurgische Lungenvolumenreduktion

- Bei Patienten mit einem im oberen Lappen lokalisierten schweren Emphysem und geringer körperlicher Belastungsfähigkeit nach Rehabilitation verbessert eine chirurgische Lungenvolumenreduktion das Überleben (**Evidenz A**).

Bullektomie

- Bei ausgewählten Patienten ist eine Bullektomie mit einer Verminderung der Atemnot und Verbesserung der Lungenfunktion und Belastungstoleranz assoziiert (**Evidenz C**).

Transplantation

- Bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit sehr schwerer COPD hat sich gezeigt, dass eine Lungentransplantation die Lebensqualität und funktionelle Kapazität verbessert (**Evidenz C**).

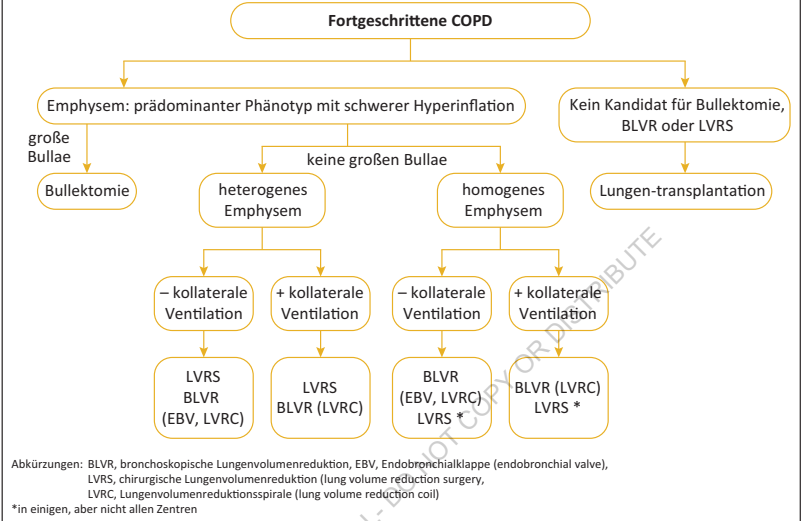
Bronchoskopische Interventionen

- Bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem führen bronchoskopische Interventionen zu einer Reduktion des endexpiratorischen Lungenvolumens und Verbesserung der Belastungstoleranz, des Gesundheitszustands und der Lungenfunktion 6-12 **Monate nach der Behandlung**. Endobronchialklappen (**Evidenz B**); Spiralen (**Evidenz B**).

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Abbildung 4.3. Interventionelle bronchoskopische und chirurgische Therapien bei COPD

Überblick über verschiedene Therapien, die weltweit zur Behandlung von Patienten mit COPD und Emphysem angewendet werden. Es ist zu beachten, dass nicht alle Therapien in allen Ländern für die klinische Versorgung zugelassen sind. Zudem sind die Effekte einer BLVR auf das Überleben und andere langfristige Outcomes im Vergleich zu einer LVRS unbekannt.





MANAGEMENT DER STABILEN COPD

ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- Die Managementstrategie bei stabiler COPD sollte vorwiegend auf einer individualisierten Bewertung der Symptome und des Risikos von zukünftigen Exazerbationen beruhen.
- Allen Rauchern sollte dringend zu einem Rauchstopp geraten und entsprechende Unterstützung angeboten werden.
- Die wichtigsten Behandlungsziele bestehen in der Verminderung von Symptomen und des Risikos von zukünftigen Exazerbationen.
- Die Managementstrategien beschränken sich nicht auf pharmakologische Therapien und sollten um geeignete nichtpharmakologische Interventionen ergänzt werden.

Sobald eine COPD diagnostiziert wurde, sollte im Rahmen eines effektiven Managements eine individualisierte Beurteilung erfolgen, um aktuelle Symptome sowie das Risiko von zukünftigen Exazerbationen zu verringern (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1. Behandlungsziele bei stabiler COPD

- | | | |
|---|---|----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Linderung von Symptomen• Steigerung der Belastungstoleranz• Verbesserung des Gesundheitszustands |  | SYMPTOME REDUZIEREN |
| <p><i>und</i></p> | | |
| <ul style="list-style-type: none">• Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung• Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen• Verminderung der Mortalität |  | RISIKO REDUZIEREN |

EXPOSITION GEGENÜBER RISIKOFAKTOREN ERMITTELN UND REDUZIEREN

Die Exposition gegenüber Risikofaktoren zu ermitteln und zu reduzieren (Tabelle 4.2 und 4.3), stellt einen wichtigen Bestandteil der Behandlung und Prävention von COPD dar. Zigarettenrauchen ist der häufigste Risikofaktor für COPD und einfach zu ermitteln. Alle Raucher sollten kontinuierlich dazu motiviert werden, das Rauchen aufzugeben. Eine Verminderung der persönlichen Gesamtexposition gegenüber berufsbedingten Stäuben, Dämpfen und Gasen sowie gegenüber Schadstoffen in der Innenraum- und Außenluft sollte ebenfalls angestrebt werden.

Tabelle 4.2. Behandlung von Tabakgebrauch und -abhängigkeit: Eine klinische Praxisrichtlinie – wichtigste Erkenntnisse und Empfehlungen

- Tabakabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die wiederholte Behandlungen erfordert, bis eine langfristige oder dauerhafte Abstinenz erzielt wird.
- Es gibt wirksame Behandlungen für Tabakabhängigkeit, und diese sollten allen Tabakanwendern angeboten werden.
- Kliniker und Gesundheitsversorgungssysteme müssen eine einheitliche Identifikation, Dokumentation und Behandlung von allen Tabakanwendern bei jedem Termin implementieren.
- Eine Kurzberatung zur Raucherentwöhnung **ist wirksam und sollte jedem** Tabakanwender bei jedem Kontakt mit medizinischen Fachpersonen angeboten werden.
- Zwischen der Intensität der Beratung zur Tabakabhängigkeit und ihrer Effektivität besteht eine starke Dosis-Antwort-Beziehung.
- Drei Beratungsformen haben sich als besonders effektiv erwiesen: praktische Beratung, soziale Unterstützung durch Familie und Freunde als Teil der Behandlung sowie soziale Unterstützung außerhalb der Behandlung.
- First-Line-Pharmakotherapien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit — Vareniclin, Bupropion Retard-Formulierung, Nikotin-Kaugummi, Nikotin-Inhalator, Nikotin-Nasenspray und Nikotin-Pflaster — sind wirksam, und mindestens eine dieser Medikationen sollte verschrieben werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.
- Raucherentwöhnungsprogramme mit finanziellen Anreizen können das Aufgeben des Rauchens erleichtern.
- Behandlungen der Tabakabhängigkeit sind kosteneffektive Interventionen.

Tabelle 4.3. Exposition gegenüber Risikofaktoren ermitteln und reduzieren

- Interventionen zur Raucherentwöhnung sollten bei allen COPD-Patienten aktiv verfolgt werden (**Evidenz A**).
- Eine effiziente Belüftung, umweltfreundliche Kochherde und vergleichbare Maßnahmen sollten empfohlen werden (**Evidenz B**).
- Kliniker sollten Patienten dazu raten, eine **anhaltende** Exposition gegenüber potentiellen Reizstoffen möglichst zu vermeiden (**Evidenz D**).

BEHANDLUNG DER STABILEN COPD

PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG

Pharmakologische Therapien können Symptome sowie das Risiko und den Schweregrad von Exazerbationen reduzieren und den Gesundheitszustand und die Belastungstoleranz verbessern.

Da die meisten Medikamente zur Inhalation bestimmt sind, ist die Beherrschung einer korrekten Inhalationstechnik höchst relevant. Stichpunkte zur Inhalation von Medikamenten finden sich in **Tabelle 4.4**. Stichpunkte zur Anwendung von Bronchodilatoren sind in **Tabelle 4.5** aufgeführt. **Tabelle 4.6** enthält Stichpunkte zur Anwendung von Entzündungshemmern und in **Tabelle 4.7** sind Stichpunkte zur Anwendung von anderen pharmakologischen Behandlungen dargestellt.

Tabelle 4.4. Stichpunkte zur Inhalation von Medikamenten

- Die Wahl des Inhalationsgeräts muss auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden und hängt von folgenden Faktoren ab: Zugang, Kosten, Verschreiber und vor allem Fähigkeit und Vorliebe des Patienten.
- Wenn ein Inhalationsgerät verordnet wird, sind die Anleitung der Patienten und die Demonstration der korrekten Inhalationstechnik von wesentlicher Bedeutung, um sicherzustellen, dass die Patienten die Inhalationstechnik beherrschen. Bei jedem Folgetermin sollte zudem überprüft werden, ob die Patienten ihren Inhalator weiterhin korrekt anwenden.
- Bevor eine laufende Therapie für unzureichend erklärt wird, sollte die Inhalationstechnik (und Therapieadhärenz) des Patienten beurteilt werden.

Tabelle 4.5. Stichpunkte zur Anwendung von Bronchodilatoren

- LABA und LAMA sind kurz wirkenden Medikationen vorzuziehen, außer bei Patienten mit nur gelegentlich auftretender Atemnot (**Evidenz A**).
- Die Behandlung kann mit einem einzigen lang wirkenden Bronchodilatator oder einer dualen lang wirkenden bronchodilatatorischen Therapie begonnen werden. Bei Patienten, deren Dyspnoe unter Behandlung mit einem einzigen Bronchodilatator persistiert, sollte eine Umstellung auf zwei Bronchodilatoren erfolgen (**Evidenz A**).
- Es werden inhalative anstelle von oralen Bronchodilatoren empfohlen (**Evidenz B**).
- Theophyllin wird nicht empfohlen, es sei denn, andere lang wirkende Bronchodilatoren sind nicht verfügbar oder nicht bezahlbar (**Evidenz B**).

Tabelle 4.6. Stichpunkte zur Anwendung von Entzündungshemmern

- Eine langfristige Monotherapie mit ICS wird nicht empfohlen (**Evidenz A**).
- Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Exazerbationen trotz adäquater Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren kann eine langfristige Behandlung mit ICS zusammen mit LABA erwogen werden (**Evidenz A**).
- Eine langfristige Therapie mit oralen Corticosteroiden wird nicht empfohlen (**Evidenz A**).
- Bei Patienten mit Exazerbationen trotz Anwendung von LABA/ICS oder LABA/LAMA/ICS, chronischer Bronchitis und schwerer bis sehr schwerer Atemwegsobstruktion kann die zusätzliche Gabe eines PDE4-Inhibitoren in Betracht gezogen werden (**Evidenz B**).
- Bei ehemaligen Rauchern mit Exazerbationen trotz adäquater Therapie können Makrolide erwogen werden (**Evidenz B**).
- Eine Statintherapie zur Vorbeugung von Exazerbationen wird nicht empfohlen (**Evidenz A**).
- Antioxidative Mukolytika werden nur bei ausgewählten Patienten empfohlen (**Evidenz A**).

Tabelle 4.7. Stichpunkte zur Anwendung von anderen pharmakologischen Behandlungen

- Patienten mit einem schweren hereditären Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Emphysem **können Kandidaten für eine Alpha-1-Antitrypsin-Substitutionstherapie sein** (**Evidenz B**).
- Antitussiva können nicht empfohlen werden (**Evidenz C**).
- Für die Behandlung von primärer pulmonaler Hypertonie zugelassene Arzneimittel werden nicht für Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge COPD empfohlen (**Evidenz B**).
- Zur Behandlung von Dyspnoe bei COPD-Patienten mit schwerer Erkrankung können niedrig dosierte lang wirkende orale und parenterale Opioide erwogen werden (**Evidenz B**).
- Das Verständnis des Behandlungsregimes sollte überprüft werden.

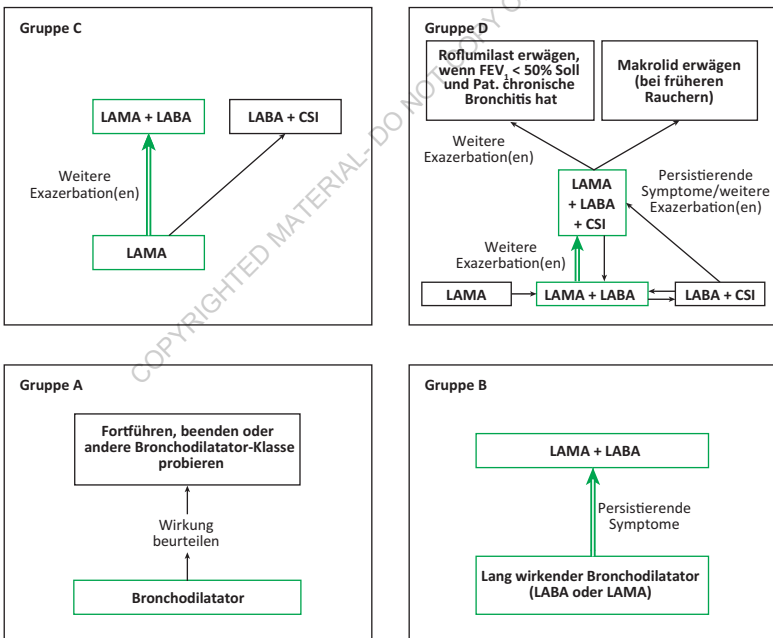
Algorithmen der pharmakologischen Behandlung

Abbildung 4.1 zeigt ein vorgeschlagenes Modell für die Einleitung und anschließende Eskalation bzw. Deeskalation des pharmakologischen Managements von COPD entsprechend der individualisierten Bewertung der Symptome und des Exazerbationsrisikos.

In früheren Versionen des GOLD-Berichts wurden nur Empfehlungen für die initiale Therapie gegeben. Allerdings stehen viele COPD-Patienten bereits unter Therapie, wenn sie mit persistierenden Symptomen nach initialer Therapie vorstellig werden. Oder umgekehrt, wenn auch seltener der Fall, sind manche Symptome bereits abgeklungen, sodass die Therapie deeskaliert werden kann. Daher schlagen wir nun Strategien für die Eskalation (bzw. Deeskalation) der Therapie vor. Die Empfehlungen beruhen auf den vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit. Dabei sind wir uns bewusst, dass die Therapieeskalation nicht systematisch untersucht wurde und dass Studien zur Deeskalation ebenfalls rar sind und nur mit ICS durchgeführt wurden.

Diese Empfehlungen werden erneut evaluiert, sobald weitere Daten vorliegen.

Abbildung 4.1. Algorithmen zur pharmakologischen Behandlung nach GOLD-Grad [farblich hervorgehobene Kästen und Pfeile zeigen die bevorzugten Behandlungspfade an]



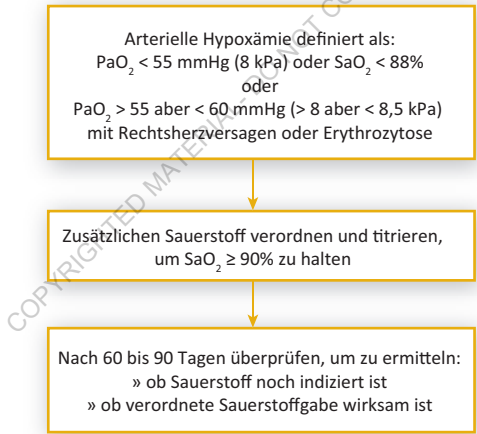
Bevorzugte Behandlung = →

Bei Patienten mit einer großen Diskrepanz zwischen der wahrgenommenen Ausprägung der Symptome und dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion sind weitere Untersuchungen nötig.

Tabelle 4.8. Nichtpharmakologisches Management von COPD			
Patienten- gruppe	Wichtig	Empfohlen	Suivan Je nach örtlichen Leitlinien t les directives locales
A	Raucherentwöhnung (kann pharmakologische Behandlung umfassen)	Körperliche Aktivität	Grippeimpfung Pneumokokkenimpfung
B-D	Raucherentwöhnung (kann pharmakologische Behandlung umfassen) Pulmonale Rehabilitation	Körperliche Aktivität	Grippeimpfung Pneumokokkenimpfung

Tabelle 4.8 zeigt einige relevante nichtpharmakologische Maßnahmen für Patienten der Gruppen A bis D. Ein geeigneter Algorithmus für die Verordnung von Sauerstoff bei COPD-Patienten ist in **Abbildung 4.2** dargestellt.

Abbildung 4.2. Verordnung von zusätzlichem Sauerstoff bei COPD-Patienten



Stichpunkte zur Anwendung von nichtpharmakologischen Behandlungen sind in **Tabelle 4.9** enthalten.

Tabelle 4.9. Stichpunkte zur Anwendung von nichtpharmakologischen Behandlungen	
Schulung, Selbstmanagement und pulmonale Rehabilitation	
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Schulung ist nötig, um das Wissen des Patienten zu erweitern, aber es liegt keine Evidenz dafür vor, dass eine alleinige Schulung das Verhalten des Patienten verändert. • Zur Vorbeugung von Komplikationen einer Exazerbation, z. B. Krankenhauseinweisungen, werden Schulung und Selbstmanagement mit Unterstützung eines Fallmanagers mit oder ohne schriftlichen Aktionsplan empfohlen (Evidenz B). • Eine Rehabilitation ist bei allen Patienten mit relevanten Symptomen und/oder hohem Exazerbationsrisiko angezeigt (Evidenz A). • Die körperliche Aktivität ist ein starker Prädiktor für die Mortalität (Evidenz A). Patienten sollten dazu motiviert werden, ihre körperliche Aktivität zu steigern, allerdings ist noch nicht klar, wie die Erfolgswahrscheinlichkeit am besten sichergestellt werden kann. 	
Impfung	
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Grippeimpfung wird bei allen COPD-Patienten empfohlen (Evidenz A). • Pneumokokkenimpfung: PCV13 und PPSV23 werden bei allen Patienten im Alter von > 65 Jahren sowie bei jüngeren Patienten mit signifikanten Komorbiditäten wie chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen empfohlen (Evidenz B). 	
Ernährung	
<ul style="list-style-type: none"> • Bei mangelernährten COPD-Patienten sollte eine Supplementierung von Nährstoffen erwogen werden (Evidenz B). 	
End-of-Life- und Palliativversorgung	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Kliniker, die COPD-Patienten behandeln, sollten sich über die Effektivität von palliativen Ansätzen zur Symptomkontrolle im Klaren sein und diese in ihrer Praxis nutzen (Evidenz D). • Im Rahmen der End-of-Life-Versorgung sollten Gespräche mit Patienten und Angehörigen über ihre Einstellung zur Wiederbelebung, über Patientenverfügung und über den bevorzugten Ort des Sterbens stattfinden (Evidenz D). 	
Behandlung von Hypoxämie	
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit schwerer Hypoxämie in Ruhe ist eine Langzeit-Sauerstoffgabe indiziert (Evidenz A). • Bei Patienten mit stabiler COPD und mittelschwerer Desaturierung in Ruhe oder unter Belastung sollte eine Langzeit-Sauerstofftherapie nicht routinemäßig verordnet werden. Bei der Bewertung des Bedarfs eines Patienten an zusätzlichem Sauerstoff können jedoch individuelle Patientenfaktoren berücksichtigt werden (Evidenz A). • Eine Oxygenierung in Ruhe auf Meeresspiegel schließt die Entwicklung einer schweren Hypoxämie auf Flugreisen nicht aus (Evidenz C). 	
Behandlung von Hyperkapnie	
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit schwerer chronischer Hyperkapnie und anamnestisch bekannter Hospitalisierung wegen akuter respiratorischer Insuffizienz kann eine langfristige nichtinvasive Beatmung erwogen werden (Evidenz B). 	
Bronchoskopische Intervention und Operation	
<ul style="list-style-type: none"> • Bei ausgewählten Patienten mit einem im oberen Lappen gelegenen Emphysem sollte eine chirurgische Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden (Evidenz A). • Bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem können bronchoskopische Interventionen zur Lungenvolumenreduktion erwogen werden (Evidenz B). • Bei ausgewählten Patienten mit großen Bullae kann eine chirurgische Bullektomie in Betracht gezogen werden (Evidenz C). • Bei Patienten mit sehr schwerer COPD (progrediente Erkrankung, BODE-Score von 7 bis 10, kein Kandidat für eine Lungenvolumenreduktion) kann eine Überweisung zur Lungentransplantation erwogen werden, und zwar bei mindestens einem der folgenden Merkmale: (1) anamnestisch bekannte Hospitalisierung wegen Exazerbation in Verbindung mit akuter Hyperkapnie ($P_{CO_2} > 50$ mmHg); (2) pulmonale Hypertonie und/oder Cor pulmonale trotz Sauerstofftherapie; oder (3) $FEV_1 < 20\%$ und entweder $DLCO < 20\%$ oder homogene Verteilung des Emphysems (Evidenz C). 	

MONITORING UND VERLAUFSBEOBACHTUNG

Eine routinemäßige Verlaufsbeobachtung ist bei COPD-Patienten sehr wichtig. Die Lungenfunktion kann sich im Lauf der Zeit verschlechtern, selbst bei bestmöglicher Versorgung. Symptome, Exazerbationen und objektive Messgrößen der Atemwegsobstruktion sollten beobachtet werden, um zu bestimmen, wann eine Änderung des Managements geboten ist, und um etwaige Komplikationen und/oder Begleiterkrankungen zu erfassen. Der aktuellen Literatur zufolge bringt bei COPD-Patienten in der allgemeinen Praxis ein umfassendes Selbstmanagement oder routinemäßiges Monitoring gegenüber der üblichen Versorgung allein keinen langfristigen Nutzen im Hinblick auf den Gesundheitszustand.¹⁰⁰

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

MANAGEMENT VON EXAZERBATIONEN

ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- Eine COPD-Exazerbation ist definiert als akute Verschlimmerung der respiratorischen Symptome, die zu einer zusätzlichen Therapie führt.
- Exazerbationen einer COPD können durch mehrere Faktoren ausgelöst werden. Zu den häufigsten Ursachen gehören Atemwegsinfekte.
- Das Ziel der Behandlung einer COPD-Exazerbation besteht darin, die negativen Auswirkungen der aktuellen Exazerbation zu minimieren und weitere Ereignisse zu verhindern.
- Für die Behandlung einer akuten Exazerbation werden kurz wirkende inhalative Beta₂-Agonisten mit oder ohne kurz wirkende Anticholinergika als initiale Bronchodilatoren empfohlen.
- Eine Dauertherapie mit lang wirkenden Bronchodilatoren sollte so schnell wie möglich vor Entlassung aus dem Krankenhaus eingeleitet werden.
- Systemische Corticosteroide können die Lungenfunktion (FEV₁) und Oxygenierung verbessern und die Zeit bis zur Erholung sowie die Krankenhausverweildauer verkürzen. Die Dauer der Therapie sollte 5-7 Tage nicht überschreiten.
- Antibiotika, falls angezeigt, können die Zeit bis zur Erholung verkürzen, das Risiko eines frühen Rückfalls und Behandlungsversagens senken und die Krankenhausverweildauer verkürzen. Die Dauer der Therapie sollte 5-7 Tage betragen.
- Methylxanthine werden wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht empfohlen.
- Die nichtinvasive mechanische Beatmung sollte bei COPD-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, bei denen keine absolute Kontraindikation vorliegt, die erste Form der Beatmung darstellen, da sie den Gasaustausch verbessert, die Atemarbeit und Notwendigkeit einer Intubation reduziert, die Krankenhausverweildauer verkürzt und das Überleben verbessert.
- Nach einer Exazerbation sollten geeignete Maßnahmen zur Verhinderung von Exazerbationen eingeleitet werden (siehe Kapitel 3 und 4 des vollständigen GOLD-Berichts 2017).

Eine COPD-Exazerbation ist definiert als akute Verschlimmerung der respiratorischen Symptome, die zu einer zusätzlichen Therapie führt.^{101,102}

Sie wird klassifiziert als:

- Leicht (wird nur mit kurz wirkenden Bronchodilatoren [SABD] behandelt)
- Mittelschwer (wird mit SABD plus Antibiotika und/oder oralen Corticosteroiden behandelt) oder
- Schwer (Patient muss hospitalisiert werden oder sucht die Notaufnahme auf). Schwere Exazerbationen können auch mit akuter respiratorischer Insuffizienz assoziiert sein.

Exazerbationen einer COPD stellen wichtige Ereignisse im Rahmen des Managements einer COPD dar, da sie negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand, die Hospitalisierungs- und Rehospitalisierungsraten und auf die Krankheitsprogression haben.^{101,102} Bei COPD-Exazerbationen handelt es sich um komplexe Ereignisse, die üblicherweise mit verstärkter Entzündung der Atemwege, erhöhter Schleimbildung und ausgeprägter Überblähung assoziiert sind. Diese Veränderungen tragen zu verstärkter Atemnot und damit zum Leitsymptom der Exazerbation bei. Weitere Symptome umfassen eine Erhöhung von Sputumpurulenz und -volumen, zusammen mit vermehrtem Husten und Gieren.¹⁰³ Da Komorbiditäten bei COPD-Patienten häufig sind, müssen Exazerbationen von anderen Ereignissen wie akutem Koronarsyndrom, Verschlimmerung einer Stauungsherzinsuffizienz, Lungenembolie und Pneumonie klinisch abgegrenzt werden.

BEHANDLUNGSOPTIONEN

Behandlungssetting

Die Ziele der Behandlung von COPD-Exazerbationen bestehen darin, die negativen Auswirkungen der aktuellen Exazerbation zu begrenzen und der Entwicklung von weiteren Ereignissen vorzubeugen.¹⁰⁴ Je nach Schweregrad einer Exazerbation und/oder der Grunderkrankung kann eine Exazerbation ambulant oder stationär behandelt werden. Mehr als 80% der Exazerbationen werden mit pharmakologischen Therapien einschließlich Bronchodilatoren, Corticosteroiden und Antibiotika auf ambulanter Basis behandelt.^{15,23,24}

Das klinische Bild einer exazerbierten COPD ist heterogen; wir empfehlen daher, bei **hospitalisierten Patienten** den Schweregrad einer Exazerbation auf Grundlage der klinischen Zeichen abzuschätzen, und befürworten die folgende Klassifikation.¹⁰⁵

Keine respiratorische Insuffizienz: Atemfrequenz: 20-30 Atemzüge pro Minute; kein Einsatz der Atemhilfsmuskulatur; keine Veränderung des Mentalstatus; Besserung der Hypoxämie durch Sauerstoffgabe über Venturi-Maske 28-35% inspiratorischer Sauerstoff (FiO_2); kein Anstieg von $PaCO_2$.

Akute respiratorische Insuffizienz — nicht lebensbedrohlich: Atemfrequenz: > 30 Atemzüge pro Minute; Einsatz der Atemhilfsmuskulatur; keine Veränderung des Mentalstatus; Besserung der Hypoxämie durch Sauerstoffgabe über Venturi-Maske 25-30% FiO_2 ; Hyperkarbie, d. h. $PaCO_2$ gegenüber Ausgangswert oder um/auf??? 50-60 mmHg erhöht.

Akute respiratorische Insuffizienz — lebensbedrohlich: Atemfrequenz: > 30 Atemzüge pro Minute; Einsatz der Atemhilfsmuskulatur; akute Veränderung des Mentalstatus; keine Besserung der Hypoxämie durch Sauerstoffgabe über Venturi-Maske oder FiO_2 > 40% nötig; Hyperkarbie, d. h. $PaCO_2$ gegenüber Ausgangswert oder um/auf??? > 60 mmHg erhöht oder bestehende Azidose ($pH \leq 7,25$).

Tabelle 5.1. Potentielle Indikationen für die Erwägung einer Krankenhauseinweisung*

- Schwere Symptome wie plötzliche Verschlimmerung der Atemnot in Ruhe, hohe Atemfrequenz, verminderte Sauerstoffsättigung, Verwirrtheit, Benommenheit.
- Akute respiratorische Insuffizienz.
- Auftreten von neuen körperlichen Zeichen (z. B. Zyanose, peripheres Ödem).
- Kein Ansprechen der Exazerbation auf initiale medikamentöse Behandlung.
- Bestehende schwerwiegende Komorbiditäten (z. B. Herzinsuffizienz, neu auftretende Arrhythmien usw.).
- Unzureichende häusliche Betreuung.

*Hierbei sind die lokalen Gegebenheiten zu berücksichtigen.

Tabelle 5.2. Management von schweren, aber nicht lebensbedrohlichen Exazerbationen*

- Beurteilung des Schweregrads von Symptomen, Blutgase, Thoraxröntgen.
- Sauerstoffgabe, serielle Bestimmung der arteriellen Blutgase, venösen Blutgase und Pulsoximetrie.
- Bronchodilatoren:
 - » Dosis und/oder Verabreichungshäufigkeit von kurz wirkenden Bronchodilatoren erhöhen.
 - » Kurz wirkende Beta₂-Agonisten und Anticholinergika kombinieren.
 - » Gabe von lang wirkenden Bronchodilatoren erwägen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert.
 - » Anwendung von Spacern oder luftgetriebenen Verneblern, wenn angemessen.
- Orale Corticosteroide in Betracht ziehen.
- Bei Zeichen einer bakteriellen Infektion (orale) Antibiotika in Betracht ziehen.
- Nichtinvasive mechanische Beatmung (NIV) in Betracht ziehen.
- Grundsätzlich:
 - » Flüssigkeitsbilanz überwachen.
 - » Subkutanes Heparin oder niedermolekulares Heparin zur Thromboembolie-Prophylaxe in Betracht ziehen.
 - » Assoziierte Erkrankungen erkennen und behandeln (z. B. Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Lungenembolie usw.).

*Hierbei sind die lokalen Gegebenheiten zu berücksichtigen.

Die Indikationen für die Abschätzung der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung wegen einer exazerbierten COPD sind in **Tabelle 5.1** aufgeführt. Wenn Patienten mit einer COPD-Exazerbation in der Notaufnahme erscheinen, sollten sie Sauerstoff erhalten und es sollte beurteilt werden, ob die Exazerbation lebensbedrohlich ist und ob wegen erhöhter Atemarbeit oder angesichts eines gestörten Gasaustauschs eine nichtinvasive Beatmung erforderlich ist. Das Management von schweren, aber nicht lebensbedrohlichen Exazerbationen ist in **Tabelle 5.2** dargestellt.

Stichpunkte zum Management von Exazerbationen finden sich in **Tabelle 5.3**.

Tabelle 5.3. Stichpunkte zum Management von Exazerbationen

- Für die Behandlung einer akuten Exazerbation werden kurz wirkende inhalative Beta₂-Agonisten mit oder ohne kurz wirkende Anticholinergika als initiale Bronchodilatoren empfohlen (**Evidenz C**).
- Systemische Corticosteroide können die Lungenfunktion (FEV₁) und Oxygenierung verbessern und die Zeit bis zur Erholung sowie die Krankenhausverweildauer verkürzen. Die Dauer der Therapie sollte 5-7 Tage nicht überschreiten (**Evidenz A**).
- Antibiotika, falls angezeigt, können die Zeit bis zur Erholung verkürzen, das Risiko eines frühen Rückfalls und Behandlungsversagens senken und die Krankenhausverweildauer verkürzen. Die Dauer der Therapie sollte 5-7 Tage betragen (**Evidenz B**).
- Methylxanthine werden wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht empfohlen (**Evidenz B**).
- Die nichtinvasive mechanische Beatmung sollte bei COPD-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz die erste Form der Beatmung darstellen (**Evidenz A**).
- Die NIV sollte bei COPD-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, bei denen keine absolute Kontraindikation vorliegt, die erste Form der Beatmung darstellen, da sie den Gasaustausch verbessert, die Atemarbeit und Notwendigkeit einer Intubation reduziert, die Krankenhausverweildauer verkürzt und das Überleben verbessert (**Evidenz A**).

Tabelle 5.4. Indikationen für die Aufnahme in eine pneumologische Abteilung oder medizinische Intensivstation*

- Schwere Dyspnoe, die auf eine initiale Notfalltherapie unzureichend anspricht.
- Veränderungen des Mentalstatus (Verwirrtheit, Lethargie, Koma).
- Persistierende oder fortschreitende Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$ oder 40 mmHg) und/oder schwere/fortschreitende respiratorische Azidose ($\text{pH} < 7,25$) trotz Sauerstoffapplikation und nichtinvasiver Beatmung.
- Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung.
- Hämodynamische Instabilität — Notwendigkeit von Vasopressoren.

*Hierbei sind die lokalen Gegebenheiten zu berücksichtigen.

Nichtinvasive mechanische Beatmung

- Bei hospitalisierten Patienten mit akut exazerbierter COPD ist die nichtinvasive mechanische Beatmung (NIV) gegenüber der invasiven Beatmung (Intubation und Beatmung mit positivem Druck) als initiale Art der Beatmung zur Behandlung der akuten respiratorischen Insuffizienz vorzuziehen.
- Die Indikationen für eine NIV¹⁰⁸ sind in **Tabelle 5.5** zusammengefasst.

Tabelle 5.5. Indikationen für eine nichtinvasive mechanische Beatmung (NIV)

Mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Respiratorische Azidose ($\text{PaCO}_2 \geq 6,0 \text{ kPa}$ oder 45 mmHg und arterieller $\text{pH} \leq 7,35$).
- Schwere Dyspnoe mit klinischen Zeichen, die auf Erschöpfung der Atemmuskulatur, erhöhte Atemarbeit oder beides hindeuten, wie Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Atmung oder Einziehung der Interkostalräume.
- Persistierende Hypoxämie trotz Sauerstoffapplikation.

Tabelle 5.6. Indikationen für eine invasive mechanische Beatmung

- Unverträglichkeit oder Versagen der NIV.
- Zustand nach Atem- oder Herzstillstand.
- Bewusstseinsbeeinträchtigung, psychomotorische Agitiertheit, die durch Sedierung nur unzureichend unter Kontrolle zu bringen ist.
- Massive Aspiration oder anhaltendes Erbrechen.
- Anhaltende Unfähigkeit, Atemwegssekrete abzuhusten.
- Schwere hämodynamische Instabilität, die nicht auf Flüssigkeit oder vasoaktive Substanzen anspricht.
- Schwere ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien.
- Lebensbedrohliche Hypoxämie bei Patienten, die keine NIV vertragen.



Invasive mechanische Beatmung. Die Indikationen für eine invasive mechanische Beatmung während einer Exazerbation sind in **Tabelle 5.6** dargestellt und beinhalten das Scheitern einer initial versuchten NIV.¹⁰⁹

Vorbeugung von Exazerbationen

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

KRANKENHAUSENTLASSUNG UND VERLAUFSBEOBACHTUNG

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus sollte wenn möglich eine frühe Verlaufsbeobachtung (innerhalb eines Monats) angestrebt werden, da diese mit weniger exazerbationsbedingten Rehospitalisierungen in Verbindung gebracht wurde.¹¹⁰ **Tabelle 5.7** gibt einen Überblick über Entlassungskriterien und Empfehlungen für die Verlaufsbeobachtung.

Tabelle 5.7. Entlassungskriterien und Empfehlungen für die Verlaufsbeobachtung	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle klinischen und Laborwerte vollständig auswerten. • Dauertherapie und Verständnis derselben überprüfen. • Inhalationstechnik überprüfen. • Verständnis des Entzugs von Akutmedikationen (Steroide und/oder Antibiotika) sicherstellen. • Notwendigkeit der Fortführung einer Sauerstofftherapie prüfen. • Managementplan für Komorbiditäten und Verlaufsbeobachtung bereitstellen. • Termine für Verlaufsbeobachtung festlegen: frühe Verlaufsbeobachtung nach < 4 Wochen, späte Verlaufsbeobachtung nach < 12 Wochen wie angezeigt. • Alle abnormen klinischen oder Untersuchungsbefunde wurden ermittelt. 	
<p>Verlaufsbeobachtung nach 1–4 Wochen</p> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Fähigkeit des Patienten, in seinem gewohnten Umfeld zurechtzukommen. • Verständnis des Behandlungsregimes überprüfen. • Inhalationstechnik überprüfen. • Notwendigkeit einer Langzeit-Sauerstoffgabe überprüfen. • Fähigkeit zur Verrichtung von körperlichen Aktivitäten und Alltagsaktivitäten dokumentieren. • Symptome dokumentieren: CAT oder mMRC. • Status von Komorbiditäten ermitteln. 	
<p>Verlaufsbeobachtung nach 12–16 Wochen</p> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Fähigkeit des Patienten, in seinem gewohnten Umfeld zurechtzukommen. • Verständnis des Behandlungsregimes überprüfen. • Inhalationstechnik überprüfen. • Notwendigkeit einer Langzeit-Sauerstoffgabe überprüfen. • Fähigkeit zur Verrichtung von körperlichen Aktivitäten und Alltagsaktivitäten dokumentieren. • Spirometrie: FEV₁. • Symptome dokumentieren: CAT oder mMRC. • Status von Komorbiditäten ermitteln. 	

Nach einer akuten Exazerbation sollten geeignete Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Exazerbationen eingeleitet werden (**Tabelle 5.8**).

Tabelle 5.8. Interventionen, die die Häufigkeit von COPD-Exazerbationen vermindern

Interventionsklasse	Intervention
Bronchodilatoren	LABA LAMA LABA + LAMA
Corticosteroid-haltige Regime	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Entzündungshemmer (nichtsteroidal)	Roflumilast
Antinfektiva	Impfstoffe Langzeit-Makrolide
Mukoregulatoren	N-Acetylcystein Carbocystein
Verschiedene andere	Raucherentwöhnung Rehabilitation Lungenvolumenreduktion

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPD UND KOMORBIDITÄTEN

ALLGEMEINE STICHPUNKTE:

- *Neben einer COPD liegen oftmals weitere Erkrankungen vor (Komorbiditäten/ Begleiterkrankungen), die den Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen können.*
- *Generell sollten bestehende Begleiterkrankungen keine Veränderung der COPD-Behandlung nach sich ziehen, und Begleiterkrankungen sollten unabhängig von einer bestehenden COPD entsprechend der üblichen Standardbehandlung therapiert werden.*
- *Lungenkrebs wird bei COPD-Patienten häufig festgestellt und gehört zu den wichtigsten Todesursachen.*
- *Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige und bedeutsame Komorbiditäten bei COPD.*
- *Osteoporose, Depression/Angst und obstruktive Schlafapnoe stellen häufige und bedeutsame Begleiterkrankungen bei COPD dar, werden oftmals unterdiagnostiziert und sind mit einem schlechten Gesundheitszustand und einer ungünstigen Prognose assoziiert.*
- *Eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist mit einem erhöhten Risiko von Exazerbationen und einem schlechteren Gesundheitszustand verbunden.*
- *Wenn die COPD innerhalb eines Versorgungsplans bei Multimorbidität behandelt wird, ist darauf zu achten, den Behandlungsplan möglichst einfach zu halten und Polypharmazie zu minimieren.*

LITERATUR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
3. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22.
4. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 758-64.
5. 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**(2 Pt 1): 301-10.
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693-718.
7. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43.
8. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(5): 557-65.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.
10. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378**(9795): 991-6.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7.
12. 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**(9589): 741-50.
13. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
14. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415.
15. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63.
16. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(1): 43-50.
17. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; **2**: 1662.
18. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301.
19. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; **121**(5): 1434-40.
20. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7.
21. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; **3**(6): 443-50.
22. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163.
23. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27.
24. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
25. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54.
26. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives, A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54.

27. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; **35**(2): 158-76.
28. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor; 1990.
29. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD000165.
30. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; **259**(19): 2883-9.
31. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi K, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**(6): 2011-20.
32. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
33. Wongsurakiat P, Lertakyananee J, Maranetra KN, Jongriritanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86**(6): 497-508.
34. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; **331**(12): 778-84.
35. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58**(RR-8): 1-52.
36. 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**(37): 822-5.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95.
38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**(7245): 1297-303.
39. 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**(19): 1497-505.
40. Pauwels RA, Lofdahl 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**(25): 1948-53.
41. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**(9167): 1819-23.
42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54.
43. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
44. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26.
45. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**: CD010139.
46. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714.
47. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**(2): 256-64.
48. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501.
49. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD006101.

50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103.
51. 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. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(7): 524-33.
52. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105.
53. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64.
54. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
55. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
56. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70.
57. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-60.
58. Cosio 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**(1): 123-30.
59. 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**(5): 603-10.
60. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32.
61. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(4): 257-67.
62. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65**(5): 354-62.
63. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; **6**(1): 17-25.
64. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(9): 1068-79.
65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**(9): CD006829.
66. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. 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**(8): CD006826.
67. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7**(7): CD002991.
68. 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.
69. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1358-63.
70. 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**(6): 480-7.
71. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96.
72. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1285-94.
73. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 2207-17.

74. 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**(8): 741- 50.
75. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/ fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; **63**(7): 592-8.
76. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106**(3): 382-9.
77. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; **106**(1): 91-101.
78. 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**(6): 519-27.
79. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. 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): 1-10.
80. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
81. 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**(8): 545-55.
82. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103**(7): 975-94.
83. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 685-94.
84. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309.
85. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD009764.
86. 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**(3): e0121257.
87. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(137): 451-61.
88. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **7**(7): CD001287.
89. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; **23**(5): 323-8.
90. Sulaiman I, Cusheh B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **EPub 13 July 2016**.
91. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2**(2): CD003793.
92. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **4**(4): CD001744.
93. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 121-3.
94. 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**(2): 152-9.
95. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(12): 1982-93.
96. Kohnlein T, Windisch W, Kohler 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. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; **2**(9): 698-705.
97. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; **108**(5): 722-8.

98. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; **11**(6): 663-70.
99. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31.
100. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoelen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; **345**: e7642.
101. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
102. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
103. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204.
104. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(1): 101-24.
105. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.
106. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462.
107. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
108. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34.
109. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12): 1701-7.
110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 375-81.

