

Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)

H. Worth
R. Buhl
U. Cegla
C. P. Criée
A. Gillissen
P. Kardos
D. Köhler
H. Magnussen
R. Meister
D. Nowak
W. Petro
K. F. Rabe
G. Schultze-Werninghaus
H. Sitter
H. Teschler
T. Welte
R. Wettengel

*Guidelines for the Diagnosis and Treatment Chronic Obstructive Bronchitis
and Pulmonary Emphysema Issued by Deutsche Atemwegsliga
and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*

Inhalt	Seite	Inhalt	Seite
Vorwort	705	– Antitussiva	719
Ziele und Anwendungsbereich der Leitlinie	705	– Atemstimulanzien	719
Entwicklungsprozess der Leitlinie	705	– Analgetika	719
Sponsoring	706	– Substitutionstherapie bei Alpha-1-Proteinase-Inhibitor-Mangel	719
Strategien zur Förderung der Verbreitung und Implementierung der Leitlinie	706	– Behandlung der Osteoporose	720
Weiterentwicklung der COPD-Leitlinie	707	Nichtmedikamentöse Therapie	720
Definitionen	707	– Ernährung	720
Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung	707	– Patientenschulung	720
Verlauf der Erkrankung	708	– Physiotherapie	721
Management der COPD	708	– Pneumologische Rehabilitation	721
Diagnostik	708	– Langzeitbehandlung mit O ₂	723
Untersuchungsmethoden	708	– Heimbeatmung	723
Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf COPD	711	– Operative Therapieverfahren	724
Schweregradeinteilung	712	Management der akuten Exazerbation	725
Differenzialdiagnose	713	– Diagnostik	726
Verlaufsuntersuchungen	713	– Therapie der Exazerbation	726
Therapie	714	– Betreuung des Patienten nach akuter Exazerbation	730
Prävention	714	– Exazerbationsprophylaxe	730
– Raucherentwöhnung	714	Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinie im Vergleich zur GOLD-Leitlinie	730
– Schutzimpfungen	715	Appendix A: Berufsbedingte Bronchitis – Arbeitsmedizinische Aspekte der chronischen Bronchitis	731
Langzeitbehandlung der stabilen COPD	715	Appendix B: Teilnehmerliste der Konsensus-Konferenz	732
– Bronchodilatoren	716	Literaturverzeichnis	733
– Glukokortikoide	718		
– Mukopharmaka	719		
– Immunmodulatoren	719		

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. H. Worth · Medizinische Klinik I · Klinikum Fürth · Jakob-Henle-Str. 1 · 90766 Fürth ·
E-mail: med1@klinikum-fuerth.de

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 704–738 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Neue Erkenntnisse in der Diagnostik und Therapie machen eine Neufassung der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem [1] notwendig. In Anlehnung an internationale Leitlinien [2–7] wird der Begriff COPD (chronisch obstructive pulmonary disease) benutzt, der chronisch obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem und deren Kombinationen umfasst, das Asthma bronchiale hingegen ausschließt. So wurde die Diagnostik der COPD spezifiziert, mit Angabe verschiedener Schweregrade entsprechend der GOLD-Publikation [2] und Darstellung der wesentlichen diagnostischen Verfahren. Neben neuen Erkenntnissen zur medikamentösen Behandlung wurden weitere Therapieansätze wie die nichtinvasive Beatmung, aber auch operative Behandlungsverfahren des Lungenemphysems wie Lungenvolumenreduktion und Lungentransplantation berücksichtigt. Präventive Maßnahmen wie die Raucherentwöhnung und nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Patientenschulung, körperliches Training und die pneumologische Rehabilitation wurden entsprechend ihrer Bedeutung stärker gewichtet.

Ziele und Anwendungsbereich der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie soll der Versorgung von Patienten mit COPD mit wissenschaftlich begründeten, angemessenen, wirtschaftlichen und qualitätsgesicherten Verfahren der Diagnostik, Prävention und Behandlung unter Einschluss der Rehabilitation dienen. Sie soll allen Ärzten (Allgemeinärzten, Internisten und Pneumologen in Praxis und Klinik) eine Hilfe für Diagnostik, Verlaufskontrolle und adäquate Therapie ihrer Patienten sein. Die Leitlinie ersetzt das Urteil des behandelnden Arztes nicht, kann aber als Entscheidungshilfe für ein optimiertes Management der Patienten mit COPD genutzt werden.

Eine ausführliche Version enthält wesentliche Literaturangaben und Hinweise auf die Evidenz der dargestellten Aussagen. Eine Kurzversion mit praktikablen Schemata wird dem Arzt, der sich rasch orientieren will, bei Therapieentscheidungen zur Verfügung stehen. Eine Fassung in patientengerechter Sprache soll dem betroffenen Patienten eine aktive Mitarbeit bei der Bewältigung seiner chronischen Krankheit ermöglichen.

Entwicklungsprozess der Leitlinie

Die Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [8,9] erstellt worden und entspricht nach dem 3-Stufen-Konzept der AWMF einer S2-Leitlinie, ergänzt durch klinische Algorithmen zur Diagnostik und Therapie der COPD. Die 3 Stufen der AWMF-Leitlinien (S₁, S₂, S₃) lassen sich folgendermaßen charakterisieren:

S1 (Expertengruppe): Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft erarbeitet im informellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.

S2 (formale Konsensusfindung): Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und modifiziert und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet.

S3 (Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung): Der formale Konsensusprozess wird durch weitere systematische Elemente ergänzt: logische Analyse (klinischer Algorithmus), formale Konsensusfindung, Evidenzbasierung, Entscheidungsanalyse und Outcome-Analyse.

Der Konsens ist notwendig, um bei geringer vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. Evidenzbasierung bedeutet die Einbeziehung von Metaanalysen, klinischen Studien und epidemiologischen Untersuchungen, um sie für Entscheidungen beim individuellen Patienten nutzbar zu machen.

Die Entscheidungs- und Outcomeanalyse berücksichtigen Modelle mit probabilistischen Entscheidungsbäumen, erwartetem Nutzen und ökonomischen Aspekten sowie die Bestimmung des Gesundheitsstatus (ermittelt durch den Arzt) und der Lebensqualität (Selbstbeurteilung von Patienten in einem validierten Fragebogen). Die resultierende Leitlinie soll einfach und klar, aber auch umfassend sein.

Klinische Algorithmen

Ein klinischer Algorithmus ist ein in endlich vielen Schritten formuliertes Verfahren zur Lösung eines klinischen Problems unter Benutzung von bedingten logischen Anweisungen (Wenn-Dann-Logik).

Die Darstellung erfolgt üblicherweise in grafischem Format mit einer von der Society for Medical Decision Making [10] empfohlenen Standardnomenklatur (Abb. 1). Dabei unterscheidet man Zustands-, Aktions- und Entscheidungsknoten. Zustands- und Aktionsknoten haben je einen Ausgang, Entscheidungsknoten haben genau zwei Ausgänge (ja und nein).

Grundlage der Leitlinie ist eine Bestandsaufnahme der vorhandenen internationalen und nationalen Empfehlungen sowie der verfügbaren Literatur zum Krankheitsbild mit Angaben zur Validität der gemachten Aussagen entsprechend den Vorgaben der

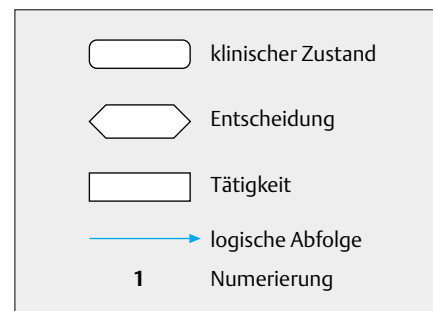


Abb. 1 Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen.

Tab. 1 Beschreibung von Evidenz- und Empfehlungsgraden

Evidenzgrad GOLD-Initiative	Evidenzgrad SIGN	Empfehlungsgrad SIGN	Quellen	Definition
A	I	A	randomisierte kontrollierte Studien (RKS) mit großer Patientenzahl	konsistente Daten von RKS mit großer Patientenzahl
B	II	A	RKS mit begrenzter Patientenzahl	RKS mit geringerer Patientenzahl und gewissen Inkonsistenzen, Meta-Analysen von RKS
C	II oder III	B oder C	nicht randomisierte Studien, Beobachtungen	Ergebnisse aus unkontrollierten oder nicht randomisierten Studien oder aus Beobachtungen
D	IV	D	Expertenmeinung	Stellungnahme anhand der Erfahrung der Experten ohne eindeutige Studienergebnisse wie bei A–C

SIGN: Scottish Intercollegiate Guideline Network [8]

Evidence based Medicine (Tab. 1). Im Text werden stets die Evidenzgrade entsprechend der Definition der GOLD-Leitlinie [2] angegeben.

Von den verfügbaren nationalen und internationalen Empfehlungen wurden 7 [1–7] besonders berücksichtigt, vor allem aber die GOLD-Leitlinie [2]. Die in dieser Leitlinie von unabhängigen Experten mit großem Aufwand vorgenommene Bewertung der verfügbaren Literatur über Diagnostik, Prävention und Therapie der COPD wurde auch als Grundlage der nationalen Leitlinie herangezogen und durch wesentliche, in der Zwischenzeit erschienene Publikationen und Arbeiten, die aus dem Kreise der Experten benannt und bewertet wurden, ergänzt. Die Inhalte der Leitlinie wurden von einem repräsentativ ausgewählten Expertengremium der Deutschen Atemwegsliga aus wissenschaftlich und klinisch aktiven Internisten und Pneumologen sowie niedergelassenen Fachärzten diskutiert. Eine Rohfassung der Leitlinie wurde durch den federführenden Autor erstellt und von den Mitgliedern des Expertenkomitees kritisch kommentiert.

Eine verbesserte Fassung wurde analog einem Delphi-Verfahren einem Kreis von Pneumologen in Praxis und Klinik, aber auch Hausärzten und niedergelassenen Internisten mit der Bitte um eine Stellungnahme zugeleitet. Die Zusatzinformationen wurden durch den federführenden Autor zusammengefasst.

Eine optimierte Fassung der Leitlinie wurde dann unter Moderation eines unabhängigen Vertreters der AWMF in einer Konsensuskonferenz am 26. und 27. 10. 2001 diskutiert. Zu dieser Konferenz wurden alle an der Versorgung der COPD-beteiligten Gruppierungen eingeladen. Die Teilnehmer sind in Appendix B genannt.

Während der Konferenz wurden für wesentliche Entscheidungsprozesse in Diagnostik und Therapie relevante Algorithmen entwickelt. Diese wurden in Expertengremien diskutiert und in einem weiteren Delphi-Prozess bis zur endgültigen Konsensusfindung bearbeitet.

Die Endfassung der Leitlinien wurde den Vorständen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und vor Publikation unabhängigen Gutachtern zugeleitet.

Sponsoring

Die Deutsche Atemwegsliga wurde von Ärzten mit dem Ziel gegründet, die Versorgung von Patienten mit Lungenkrankheiten in Deutschland zu verbessern. Ihre Arbeit erfolgt in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Die Mitglieder der Deutschen Atemwegsliga sind überwiegend Internisten und Ärzte für Allgemeinmedizin, zu einem geringeren Anteil auch Patienten und/oder deren Angehörige. Der Vorstand besteht aus in Praxis und Klinik tätigen Pneumologen sowie pneumologisch tätigen Kinderärzten. Die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga wird aus Mitgliedsbeiträgen sowie aus Beiträgen eines Fördervereins finanziert. Dem Förderverein gehören 19 führende Pharma-Unternehmen an. Kommentare von Repräsentanten der Firmen wurden bei der Entwicklung der Leitlinie in dem vom Vorstand der Atemwegsliga benannten unabhängigen Expertengremium diskutiert und bewertet.

Für die Teilnehmer des ersten Expertentreffens zur Erstellung der COPD-Leitlinien wurden seitens der Deutschen Atemwegsliga Reisekosten erstattet, ebenso für einzelne Teilnehmer der Konsensuskonferenz.

Die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga sorgt für den Versand der bisher erstellten Fassungen der Leitlinien und war bezüglich der Konferenzen organisatorisch tätig.

Strategien zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit COPD soll in den Fachzeitschriften für Allgemeinärzte, Internisten und Pneumologen publiziert werden. Außerdem kann die Leitlinie über die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga bezogen werden. Hierdurch wird eine weite Verbreitung der Leitlinie unter den behandelnden Ärzten ermöglicht.

Begünstigt werden Verbreitung und Implementierung der Leitlinie durch das Angebot von Kurzversionen für Ärzte und für Patienten, die über die Geschäftsstelle der Liga beziehbar sind.

Alle Leitlinien können über das Internet eingesehen werden. Eine weitere Implementierung soll dadurch erfolgen, dass die Leitlinie Grundlage der strukturierten Schulungsprogramme für Patienten mit COPD wird.

Die Trainerseminare für die Schulung von COPD-Patienten erfolgen mit strukturierten Schulungsprogrammen auf Basis der nationalen COPD-Leitlinie und werden ebenfalls von der Deutschen Atemwegsliga angeboten. In überregionalen und regionalen Fortbildungen wird die COPD-Leitlinie diskutiert. Sie soll ferner in größere Netzwerke niedergelassener Ärzte implementiert werden und in Disease Management Programmen genutzt werden.

Weiterentwicklung der COPD-Leitlinie

Verantwortlich für die Aktualisierung der Leitlinie ist der Vorstand der Deutschen Atemwegsliga. Ein Update der COPD-Leitlinie ist immer dann geplant, wenn wesentliche neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu berücksichtigen sind, spätestens nach Ablauf von 3 Jahren.

Definitionen

Die meisten Patienten mit chronischem Husten und Auswurf entwickeln keine obstruktive Lungenerkrankung, sondern leiden an einer nicht obstruktiven chronischen Bronchitis („simple chronic bronchitis“).

Nach der WHO-Definition [11] liegt eine chronische Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren bestehen.

Eine chronisch obstruktive Bronchitis ist durch eine permanente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet.

Das Lungenemphysem wird pathologisch-anatomisch definiert als irreversible Erweiterung und Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen [12].

Es geht oft mit einer funktionell relevanten Atemwegsobstruktion einher. Zwischen dem Ausmaß der Destruktion im alveolären Bereich und der messbaren Atemwegsobstruktion besteht eine schlechte Korrelation. Beim Lungenemphysem ist die Gasaustauschfläche eingeschränkt.

Der Begriff COPD (chronic obstructive pulmonary disease) umfasst eine Symptomatik und funktionelle Beeinträchtigung der Lunge, die charakterisiert ist durch eine Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch. Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist.

Nicht eingeschlossen in die Diagnose COPD werden andere Ursachen einer chronischen Atemwegsobstruktion wie Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans. Die Einteilung von COPD-Patienten in Patientengruppen mit chronisch obstruktiver Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem, ist mit einfachen Kenngrößen der Lungenfunktion häufig schwierig,

insbesondere in Frühstadien. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erscheint die Unterscheidung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem mittels differenzierter Lungenfunktionsanalyse und bildgebender Diagnostik auch im Hinblick auf die optimale Nutzung vorhandener Therapieoptionen sinnvoll. Klinisch bedeutsam ist die Differenzierung zwischen COPD und Asthma, da Ursachen, Behandlung und Prognose beider Krankheitsbilder unterschiedlich sind.

Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung

Valide Angaben zur Prävalenz der COPD in Deutschland liegen nicht vor. Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10 bis 15 % [13] geschätzt. Der Anteil der chronisch obstruktiven Bronchitis – Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion – an der Gesamtprävalenz ist nicht genau bekannt.

Querschnittsuntersuchungen in Deutschland haben gezeigt, dass bei etwa 14 % der erwachsenen Bevölkerung mit einer Einschränkung der Lungenfunktion zu rechnen ist [13]. Lebensqualität und Prognose der Erkrankung werden durch die obstruktive Ventilationsstörung nachhaltig negativ beeinflusst.

In den offiziellen deutschen Sterbestatistiken nimmt die chronische Bronchitis mit 10 000 Männern und Frauen im Jahr [14] keinen vorderen Platz ein. Da sich diese Zahlen aber auf globale Angaben aus den Totenscheinen und den ICD 9-Ziffern 490 (Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet) und 491 (chronische Bronchitis) beziehen, ist eine erhebliche Unterschätzung der Bronchitis-Mortalität zu unterstellen.

Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache. Für die nächsten Jahrzehnte ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten [15,16], so dass die COPD im Jahre 2020 unter den häufigsten Todesursachen auf den 3. Platz und bezüglich der Krankheitsfolgen – gemessen an der Summe aus den Jahren, die durch vorzeitigen Tod verloren gegangen sind, und aus den Jahren, die mit einer schwerkeregradgewichteten Behinderung (DALY: disability adjusted life year) gelebt wurden – von Rang 12 auf Rang 5 der 15 weltweit häufigsten Erkrankungen vorrücken wird.

Unbestritten ist die enorme sozioökonomische Bedeutung der COPD. Krankenhausstatistiken weisen seit 1996 für alle obstruktiven Atemwegserkrankungen 2,7 Mio. Krankenhaustage in Deutschland auf, der weitaus größte Teil dürfte zulasten der chronischen Bronchitis und ihrer Folgen gehen. Hochgerechnet aus den Angaben der AOK verursacht die chronische Bronchitis jährlich etwa 25 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage [13]; die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten betragen, zurückhaltenden Schätzungen zufolge, etwa 5,93 Mrd. € [13]. Nach einer prospektiven Krankheitskostenstudie an 785 COPD-Patienten fallen hochgerechnet direkte Kosten von 4,50 Mrd. € und indirekte Kosten von 3,94 Mrd. € durch die COPD in Deutschland an. Den größten Anteil der direkten Kosten nehmen hierbei mit 41,4 % die Arzneimittelkosten ein, gefolgt von den Kosten für Hospitalisierung mit 31,6 % und den Kosten für ärztliche Leistungen mit 20,6 % [17].

Bei den indirekten Kosten bildet die Arbeitsunfähigkeit mit einem Anteil von 45,8 % den größten Kostenblock, gefolgt von den Pflegekosten mit 21,7 %.

Verlauf der Erkrankung

Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens gekennzeichnet, insbesondere auch hervorgerufen durch rezidivierende Exazerbationen.

Management der COPD

Wesentlich für das Management der COPD [2] sind:

1. eine exakte Diagnose als Grundlage einer effektiven und differenzierten Therapie
2. präventive Maßnahmen, insbesondere die Ausschaltung von Risikofaktoren
3. die Langzeittherapie
4. die Behandlung akuter Exazerbationen

Ziele eines effektiven Managements sind:

- Verminderung der Progression der Erkrankung
- Symptomlinderung
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit
- Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Reduktion der Mortalität

Die Frühdiagnostik der COPD wird dadurch erschwert, dass Patienten mit leicht- oder sogar mittelgradiger COPD die progrediente Belastungsdyspnoe infolge körperlicher Schonung nicht als störend empfinden und sich daher einer für die Besserung der Prognose möglicherweise wichtigen Frühdiagnostik und frühzeitigen Therapie entziehen.

Der Nutzen von lungenfunktionsanalytischen Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung oder bei Rauchern ist allerdings nicht gesichert. Wesentlich ist, bei der Angabe von chronischem (morgendlichen) Husten und/oder Auswurf sowie Vorliegen von Risikofaktoren (Tab. 2) die Verdachtsdiagnose „COPD“ zu stellen und abzuklären.

Die Therapieziele können meist in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und der Komorbidität in unterschiedlichem Ausmaß erreicht werden. Bei Erstellung eines individuellen Therapieplanes sind Nutzen und Risiken der Behandlungsmaßnahmen für den Betroffenen zu beachten, auch die direkten und die indirekten Kosten.

Prinzipiell ist eine Reduktion der Behandlungsmaßnahmen bei Kontrolle der Symptomatik für COPD-Patienten zu erwägen, etwa das Absetzen von Glukokortikoiden bei fehlendem Nachweis ihres Nutzens in der Langzeittherapie.

Infolge einer progredienten Verschlechterung des Befindens und der Lungenfunktion ist allerdings häufig eine Intensivierung der

medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen notwendig.

Wesentlich sind auch die Vorbeugung und adäquate Behandlung akuter Exazerbationen, um das Auftreten von Komplikationen und um kostenintensive Hospitalisationen zu minimieren.

Diagnostik

Leitsätze:

1. Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome, von Risikofaktoren und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion. Wichtigster Risikofaktor in Deutschland ist das Zigarettenrauchen.
2. Bei Patienten mit chronischem Husten und Auswurf sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden, auch dann, wenn sie keine Atemnot verspüren.
3. Für die Diagnosestellung und für die Abschätzung des Schweregrades ist die Spirometrie die am besten validierte lungenfunktionsanalytische Methode.
4. Zur weiteren Differenzierung der Atemnot sowie zur Differenzierung von chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem haben sich die Ganzkörperplethysmographie sowie die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität bewährt.
5. Bei allen Patienten mit einer ausgeprägten Belastungsdyspnoe, stark eingeschränkter FEV₁ oder klinischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung sollten eine Bestimmung der 6-min-Gehstrecke sowie eine arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und ggf. unter körperlicher Belastung durchgeführt werden.

Die Diagnose COPD ist bei allen Patienten mit Husten, Auswurf, Atemnot und/oder Vorhandensein typischer Risikofaktoren (Tab. 2) in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert.

Untersuchungsmethoden

Anamnese

Chronischer Husten ist oft das Initialsymptom der COPD [32]. Er kann initial intermittierend, im Verlauf ständig morgens, später auch tagsüber vorhanden sein.

Gelegentlich entwickelt sich eine Atemwegsobstruktion auch ohne Husten. Jede Form chronischen Auswurfs kann ein Indikator der COPD sein. Häufig suchen Patienten aber erst wegen Atemnot, die sich zunächst unter Belastung, später in Ruhe bemerkbar macht, den Arzt auf. Bei Progression der Krankheit nimmt die Atemnot zu. Engegefühl im Thorax und pfeifende Atemgeräusche können auch bei COPD-Patienten vorhanden sein.

Die Anamnese sollte bei Verdacht auf COPD folgende Angaben enthalten:

- Exposition gegenüber Tabakrauch und anderen Risikofaktoren (Tab. 2)
- Angaben über Asthma, Allergien, Sinusitiden, Nasenpolypen, Atemwegsinfekte und andere Atemwegserkrankungen

Tab. 2 Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD

genuine Faktoren	genetische Prädisposition (z. B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel [18]), bronchiale Hyperreaktivität [19], Störungen des Lungenwachstums [20–23]
erworbene Faktoren	inhalativer Tabakkonsum [24–29], berufsbedingte Stäube (Appendix A), allgemeine Luftverschmutzung [30, 31], häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit [31]

- Lungenkrankheiten in der Familienanamnese
- Berufsanamnese
- Verlauf und Intensität der Symptomatik
- Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen sowie frühere Krankenhausaufenthalte
- Komorbidität (Herzerkrankungen u. a.)
- gegenwärtige Medikation
- Beeinträchtigung im Alltag
- soziale Anamnese
- Möglichkeiten zur Reduktion/Beseitigung von Risikofaktoren
- Störungen der Atmung im Schlaf
- körperliche Belastbarkeit

Im Falle einer Belastungsdyspnoe sind Lungenkrankheiten mit restriktiver Ventilationsstörung, Stenosen im Bereich der zentralen Atemwege, Lungenembolien und andere Formen der pulmonalen Hypertonie sowie nicht pulmonale Ursachen wie Übergewicht, Trainingsmangel, Herzerkrankungen, eine Hyperthyreose, eine metabolische Azidose oder eine schwere Anämie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Körperliche Untersuchung

Bei Patienten mit geringer Ausprägung der COPD kann der körperliche Untersuchungsbefund unauffällig sein.

Bei mittelschwerer Erkrankung können die Kennzeichen der Obstruktion mit verlängertem Expirium, Giemen, Pfeifen und Brummen feststellbar sein wie auch eine Lungenüberblähung mit tief stehendem, wenig verschieblichem Zwerchfell und hypersonorem Klopfeschall.

Die schwere COPD ist durch folgende Merkmale aus Anamnese und körperliche Untersuchung gekennzeichnet:

- Zeichen der chronischen Lungenüberblähung mit abgeschwächtem Atemgeräusch, leisen Herztönen, Faszthorax und inspiratorischen Einziehungen im Bereich der Flanken
- pfeifende Atemgeräusche, insbesondere bei forcierter Expiration
- Zeichen der Sekretansammlung im Anhusterversuch
- zentrale Zyanose
- Konzentrationsschwäche und verminderte Vigilanz
- Gewichtsverlust
- periphere Ödeme
- Zeichen der pulmonalen Hypertonie mit präkordialen Pulsationen, betontem Pulmonalklappenschluss, einer Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einem Systolikum über dem 3. bzw. 4. ICR rechts parasternal

Lungenfunktionsdiagnostik

In allen Verdachtsfällen und bei allen Schweregraden der COPD sowie zur Differenzialdiagnose der Dyspnoe sollte eine Lungenfunktionsanalyse durchgeführt werden. Die Diagnose COPD basiert auf der Feststellung einer Atemwegsobstruktion.

Der Nachweis kann mittels Spirometrie, Analyse von Fluss-Volumen-Diagrammen oder der Ganzkörperplethysmographie erfolgen.

Von den verfügbaren Kenngrößen der Obstruktion sind die Messung der 1-Sekunden-Kapazität (FEV_1), der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) und die Bestimmung des Verhältnisses FEV_1/VC die mit der höchsten Evidenz gesicherten Kenngrößen zur Charakterisierung der COPD und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sowie des Ansprechens auf eine Therapie mit Bronchodilatoren (Evidenzgrad A).

Normale Werte der FEV_1/VC schließen die Diagnose COPD in der Regel aus, nicht jedoch die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe. Bei einzelnen Patienten mit einem Lungenemphysem, das an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität (FRC) bzw. des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV), einer Erniedrigung der CO-Diffusionskapazität (DLCO), häufig ausgeprägt verminderten Werten der maximalen Atemstromstärken nach Ausatmung von 50 und 75 % der Vitalkapazität (MEF 50, MEF 25) erkennbar ist, liegt keine Einschränkung der FEV_1/VC vor.

Neuere Untersuchungen belegen, dass durch Messungen der inspiratorischen Einsekundenkapazität (FIV_1 [33]) und der inspiratorischen Kapazität (IC [34–36]) wertvolle zusätzliche Informationen über die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten mit COPD gewonnen werden können, die mit dem Ausmaß der Dyspnoe besser korrelieren als die FEV_1 .

Peak-Flow-Werte von mehr als 80 % des Sollwertes schließen eine leichtgradige COPD nicht aus. Im Allgemeinen resultiert aus der Peak-Flow-Messung eine Unterschätzung des Schweregrades der COPD. Die Messung der Peak-Flow-Werte ist für das Monitoring der COPD weniger geeignet als für das Asthma, zumal bei Exazerbationen der COPD die Zunahme der Beschwerden dem Abfall der Peak-Flow-Werte vorangeht [37].

Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren

Die Messung der Reaktion der Atemwegsobstruktion auf Bronchodilatoren (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika) ist vor allem zur Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD notwendig. Die nach Inhalation von Bronchodilatoren bestimmte FEV_1 ist einer der besten Prädiktoren der Langzeitprognose [38, 39]. Sie sollte wegen ihrer besseren Reproduzierbarkeit gegenüber dem Peak-Flow als Kenngröße zur Beurteilung des COPD-Schweregrades bevorzugt werden.

Die Untersuchungen sollten nach Möglichkeit in klinisch stabilem und infektfreiem Zustand des Patienten durchgeführt werden. Kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika sollten mindestens 6 Stunden, Anticholinergika 6–12 Stunden, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika 12 Stunden, retardierte Theophyllinpräparate 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden.

Die Messungen der FEV₁ erfolgen vor und 15 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (z. B. 200 µg Salbutamol oder 200 µg Fenoterol oder 500 µg Terbutalin) bzw. vor und 30 Minuten nach Inhalation eines Anticholinergikums (z. B. 80 µg Ipratropiumbromid). Ein Anstieg der FEV₁ um mehr als 200 ml und um mindestens 15 % gegenüber dem Ausgangswert gilt als relevant [40, 41]. Wegen des individuell unterschiedlichen Ansprechens sollte der für die Dauertherapie verordnete Bronchodilatator ausgetestet werden. Eine fehlende Reversibilität schließt allerdings einen späteren positiven Effekt dieser Medikamente, insbesondere bezüglich einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, einer Abnahme der Lungenüberblähung oder der Belastungsdyspnoe nicht aus [42–45].

Bei Verlaufsuntersuchungen können Reversibilitätstests auch ohne vorheriges Absetzen der medikamentösen Therapie der Bronchialobstruktion Informationen über eine aktuell erreichbare Steigerung der Bronchodilatation ermöglichen.

Reversibilitätstests mit Glukokortikoiden

Glukokortikoide können zeitlich limitiert sowohl bei der differenzialdiagnostisch schwierigen Abgrenzung zwischen Asthma und COPD als auch zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikoiden bei Patienten mit COPD eingesetzt werden.

Reversibilitätstests mit Glukokortikoiden zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Asthma und COPD

Die Reaktion der postbronchodilatatorischen FEV₁ auf Glukokortikoide in einer stabilen Phase der Erkrankung kann durch eine 2–3-wöchige orale Applikation von täglich 20–40 mg Prednison ermittelt werden oder durch eine nebenwirkungsärmere 2 × tägliche Inhalation von 1000 µg Beclometasondipropionat (BDP) oder einer äquivalenten Dosis von Budesonid, Flunisolid, Fluticason oder in FKW-gelöstem BDP über mindestens 4 Wochen. Die Kriterien für ein Ansprechen der FEV₁ entsprechen denjenigen bei der Applikation von Bronchodilatoren.

Dieser Test sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen die Abgrenzung zwischen Asthma und COPD problematisch ist. Asthmatiker sprechen auf diese Kurzzeittherapie mit Glukokortikoiden regelhaft gut an, COPD-Patienten nur in 10–20 % [46]. Bei Ansprechen der FEV₁ sollte der Patient mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt werden.

Prüfung der Wirksamkeit einer Langzeit-Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden

Der einfachste Weg, COPD-Patienten zu identifizieren, die auf eine Behandlung ansprechen, ist ein Behandlungsversuch mit inhalativen Glukokortikoiden in einer Tagesdosis von 1000 µg BDP oder äquivalenten Dosierungen von Budesonid, Flunisolid, Fluticason bzw. in FKW-gelöstem BDP. Eine positive Reaktion kann anhand einer Zunahme der postbronchodilatatorischen FEV₁ um mindestens 200 ml und 15 % gegenüber dem Ausgangswert [47], einer Besserung der Symptomatik und/oder einer Steigerung der Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest, Ergometrie mit Borg-Skala) innerhalb von 3 Monaten beurteilt werden. Nur bei Ansprechen auf diese Probetherapie sollte der Patient mit einem inhalativen Glukokortikoid in der Langzeittherapie behandelt werden.

Bei Patienten der Risikogruppe bzw. beim leichten Schweregrad der COPD ist der Test zur Prüfung der Wirksamkeit von Glukokortikoiden in der Langzeittherapie nicht erforderlich, da die Effizienz inhalativer Glukokortikoide bei COPD-Patienten dieser Schweregrade bisher nicht belegt ist.

Weitere Lungenfunktionstests

Bei Patienten mit leichtgradiger COPD ist die zusätzliche Bestimmung weiterer Kenngrößen der Lungenfunktion nicht indiziert. Bei Patienten der Schweregrade II und III (s. Schweregradeinteilung) oder bei Patienten, die nicht in der Lage sind, auswertbare forcierte Atemmanöver durchzuführen, sind neben der Spirometrie zusätzliche Messverfahren sinnvoll: die Bestimmung der von der Mitarbeit des Patienten weniger abhängigen ganzkörperplethysmographischen Messgrößen (Raw: Atemwegswiderstand; ITGV: intrathorakales Gasvolumen) zum Nachweis einer Obstruktion (Raw) und einer Überblähung (ITGV), die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe und unter Belastung zum Nachweis einer latenten Störung des respiratorischen Gasaustausches und zur Beurteilung der Indikation einer Sauerstofftherapie unter körperlicher Belastung sowie die Messung der CO-Diffusionskapazität zur Abschätzung der funktionellen Auswirkungen eines Lungenemphysems.

Arterielle Blutgasanalyse

Eine arterielle Hypoxämie und eine Hyperkapnie werden bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen. Eine respiratorische Insuffizienz liegt bei PaO₂-Werten < 8,0 kPa (60 mmHg) mit oder ohne Hyperkapnie (PaCO₂ > 6,0 kPa [45 mmHg]) bei Atmung von Raumluft vor. In einem Präshock- oder Schockzustand muss die arterielle Blutgasanalyse über eine arterielle Punktion erfolgen.

Die Pulsoxymetrie ersetzt die direkte Analyse der arteriellen Blutgase aus dem hyperämisierten Kapillarblut des Ohrläppchens nicht, insbesondere nicht bei klinischer Verschlechterung des Patienten oder beim Auftreten von Komplikationen, da sie keine Auskunft über den CO₂-Partialdruck gibt. Die Pulsoxymetrie ist als Verlaufsparemeter zur Kontrolle der Oxygenierung geeignet, da bei Werten über 90 % eine Gefährdung durch eine kritische Hypoxämie auszuschließen ist [48]. Bei Werten zwischen 92 und 96 % ist infolge der Streuung der Methode eine zuverlässige Beurteilung einer Gasaustauschstörung erschwert.

CO-Diffusionskapazität

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität wird üblicherweise nach der single breath-Methode durchgeführt. Sie ist eine zur Analyse der Funktionseinschränkung beim Lungenemphysem wichtige Kenngröße [49], deren Messwerte mit dem pathologisch-anatomischen Schweregrad eines Lungenemphysems gut übereinstimmen [50–52].

Belastungstests

Kontrollierte Belastungstests können bei COPD-Patienten zur Differenzierung verschiedener Ursachen der Belastungsdyspnoe, zur Quantifizierung der eingeschränkten Belastbarkeit, zur Auswahl eines individuell abgestuften Trainingsprogramms und zur Beurteilung von Therapieeffekten bezüglich des Einsatzes von Bronchodilatoren [35] wie auch von körperlichen Trainings-

programmen in der pneumologischen Rehabilitation eingesetzt werden.

Für die Routinediagnostik bei Patienten der Risikogruppe sind sie entbehrlich. Die Auswahl der Belastungstests, Belastungsprotokolle sowie die Auswahl der Kenngrößen zur Beurteilung der Belastbarkeit sind den Empfehlungen der DGP zur Durchführung und Beurteilung von Belastungstests in der Pneumologie zu entnehmen [53].

Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane

Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist bei der Erstdiagnostik sinnvoll und sollte in 2 Ebenen durchgeführt werden, damit Emphyseblasen identifiziert und bedeutsame weitere Erkrankungen, wie z.B. das Bronchialkarzinom oder eine Lungenstauung, erkannt werden können. Sie trägt zur Diagnose der COPD durch Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik bei, ist aber nicht in der Lage, ein leichtgradiges Lungenemphysem zu erfassen [54].

Computertomographie des Thorax

Das hochauflösende Computertomogramm des Thorax (HR-CT) kann zur Quantifizierung von Ausmaß und Verteilung eines Lungenemphysems genutzt werden und ist zur Charakterisierung ausgeprägter Lungenemphyseme, insbesondere vor operativen Eingriffen, etwa der Lungenvolumenreduktion oder der Resektion von Bullae [55], notwendig. Bei Patienten mit COPD ohne Emphyseminweis ist diese Untersuchung entbehrlich.

Bei häufigen Exazerbationen ist das HR-CT hilfreich zum Nachweis von Bronchiektasen und beeinflusst damit die Entscheidung über den Einsatz von Antibiotika.

Elektrokardiogramm

Das EKG liefert Informationen über das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit und von Herzrhythmusstörungen, ist jedoch eine insensitive Methode zur Abschätzung einer Hypertrophie des rechten Ventrikels [56]. Gleichwohl können bei chronischem Cor pulmonale typische Zeichen der Rechtsherzbelastung gefunden werden. Ihr Fehlen schließt aber ein Cor pulmonale nicht aus.

Echokardiographie

Bei Verdacht auf ein Cor pulmonale erlaubt die Echokardiographie mit der Doppler- und Farbdopplertechnik häufig eine valide Abschätzung der pulmonalen Hypertonie und der Dimensionen des rechten Ventrikels. Indikationen, Durchführung der Untersuchung, Auswahl geeigneter Kenngrößen zur Beurteilung eines Cor pulmonale und der pulmonalen Hypertonie sind den Empfehlungen der DGP zur Echokardiographie [57] zu entnehmen.

Laboruntersuchungen

Bei Exazerbationen ist die Bestimmung der BSG, des Blutbildes und des CRP im Serum sinnvoll. Bei Polyglobulie ist eine arterielle Blutgasanalyse indiziert. Bei Patienten mit Zeichen eines Lungenemphysems im Alter unter 45 Jahren sollte eine Screening-Untersuchung bezüglich eines Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangels durchgeführt werden.

Sputumdiagnostik

Eine mikrobiologische Sputumdiagnostik ist bei akuten Exazerbationen in der Regel entbehrlich. Hauptindikationen zur Durchführung [58] sind:

1. fehlendes Ansprechen auf eine kalkulierte antiinfektiöse Therapie nach 72 Stunden
2. häufige akute Schübe von Bronchialinfekten
3. bekannte Bronchiektasie
4. immunkompromittierte Patienten

Zur Sputumabgabe sollte möglichst das Morgensputum, nach Spülung des Mund-Rachen-Raumes mit klarem Wasser genutzt werden. Das Sputum sollte möglichst rasch innerhalb von 2–4 Stunden im bakteriologischen Labor bearbeitet werden. Ein Transport ist auch bei Kühlung (4 °C) nur dann zu empfehlen, wenn die Zeit zwischen Gewinnung und Verarbeitung des Sputums 4 Stunden nicht überschreitet.

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf COPD

In Abb. 2 ist ein Algorithmus zum Einsatz der genannten diagnostischen Verfahren in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der COPD sowie der Differenzierung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (Evidenzgrad C) dargestellt.

Zur initialen Diagnostik, die vom niedergelassenen Allgemein- arzt oder Internisten durchgeführt werden kann, gehören die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine Thoraxaufnahme in 2 Ebenen und die Spirometrie. Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren bzw. Glukokortikoiden erlauben häufig die Differenzierung zwischen Asthma und COPD.

Wenn Atemnot angegeben wird, obwohl die Messwerte für absolute und relative Sekundenkapazität im Normbereich liegen, können die Ganzkörperplethysmographie (GKP) durch die Bestimmung des Atemwegswiderstandes (Raw) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) wertvolle Informationen liefern. So finden sich gelegentlich auch ohne FEV₁-Erniedrigung erhöhte Werte des ITGV als Hinweis auf eine COPD. Auch die Reaktion auf Bronchodilatoren kann insbesondere bei Patienten mit COPD und Lungenemphysem anhand der Änderung des ITGV besser beurteilt werden als mit der FEV₁ [59]. Außerdem ist die ganzkörperplethysmographisch bestimmte Resistance im Gegensatz zur FEV₁ eine valide Kenngröße zur Beurteilung der Dauerbelastung der Atempumpe bei Patienten mit COPD [60]. Daher sollte der Patient mit einer chronischen Bronchitis und Atemnot bei normalen Werten in der Spirometrie initial mindestens einmal ganzkörperplethysmographisch untersucht werden. Die Analyse der arteriellen Blutgase wird zur Charakterisierung unklarer Atemnot unter Belastung eingesetzt, für ein adäquates Management der respiratorischen Insuffizienz bei COPD ist sie unentbehrlich.

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität (DLCO) und des CO-Transfer-Koeffizienten (KCO) dient der Differenzierung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (Evidenzgrad C [61]). Ganzkörperplethysmographie, arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung sowie die Messung des

Diagnostik der COPD

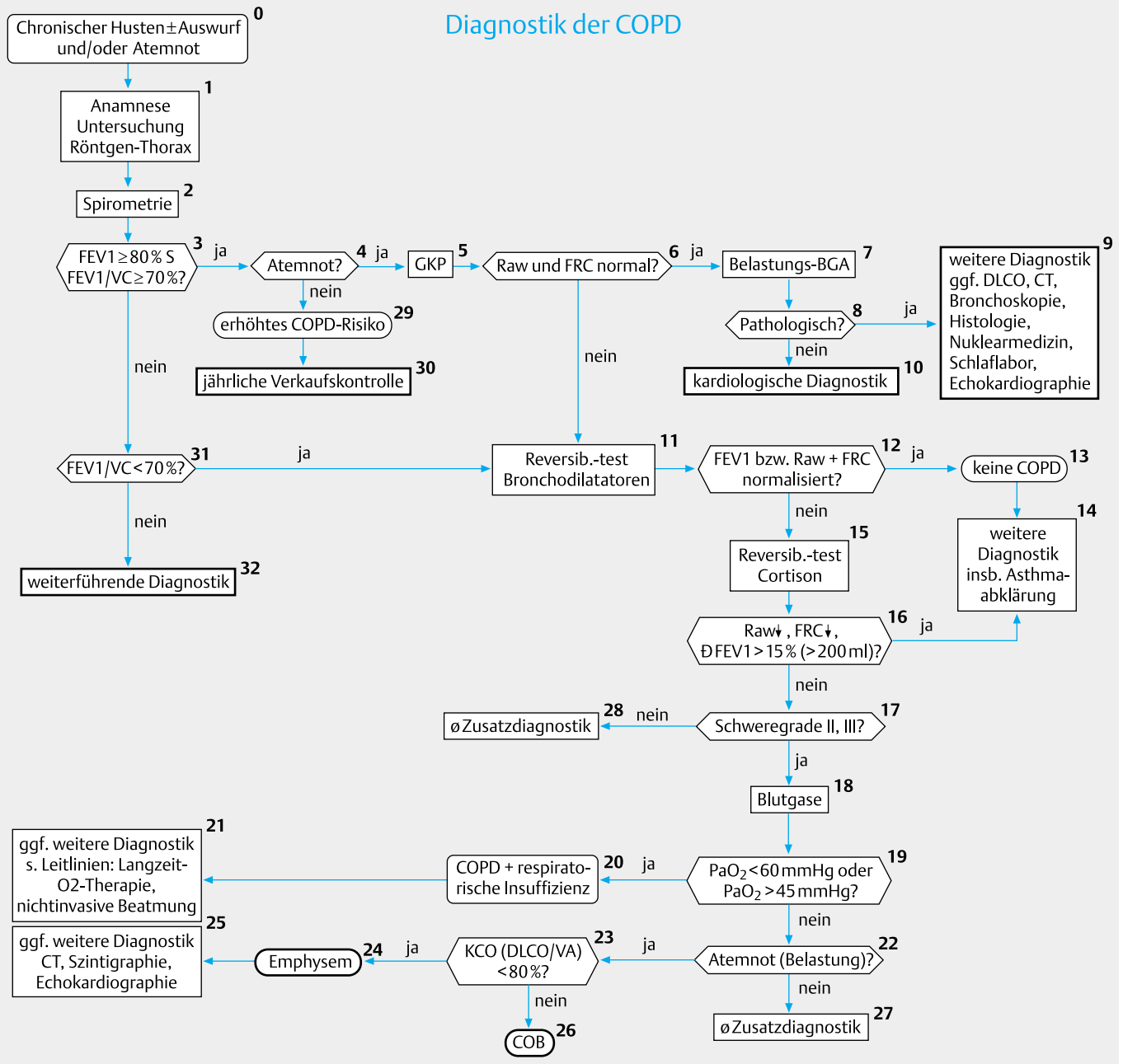


Abb. 2 Diagnostik der COPD. Der Algorithmus beschreibt die differenzierte Abklärung der COPD. GKP: Ganzkörperplethysmographie. Raw: Gesamtemwegswiderstand. FRC: funktionelle Residualkapazität. BGA: arterielle Blutgasanalyse. DLCO: CO-Diffusionskapazität. KCO: CO-Transferkoeffizient (DLCO/VA). VA: alveoläres Volumen. COB: chronisch obstruktive Bronchitis.

CO-Transfers sind beim niedergelassenen Pneumologen und in den Fachabteilungen der Krankenhäuser etabliert.

Schweregradeinteilung der stabilen COPD

Die Schweregradeinteilung soll als Orientierung für ein adäquates Management genutzt werden (Tab. 3).

Risikogruppe (Schweregrad 0)

Diese Patientengruppe ist durch chronischen Husten und/oder Auswurf bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD (Tab. 2) charakterisiert.

Die spirometrischen Kenngrößen der Obstruktion liegen im Normbereich.

Bestehen Beschwerden und die Exposition gegenüber Risikofaktoren fort, sollte 1 × pro Jahr die Lungenfunktion überprüft werden, um eine Obstruktion möglichst frühzeitig zu erfassen (Evidenzgrad D).

Leichtgradige COPD (Schweregrad I)

Der Schweregrad I ist durch eine leichte Atemwegsobstruktion charakterisiert ($FEV_1/VC < 70\%$, aber $FEV_1 \geq 80\%$ S), in der Regel bestehen chronischer Husten und Auswurf. Atemnot wird häufig

Tab. 3 Schweregradeinteilung der COPD [2]

Schweregrad	Kriterien
III (schwer)	– $FEV_1 < 30\% S$, $FEV_1/VC < 70\%$ – $FEV_1 < 50\% S$ und respir. Insuffizienz oder Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
II (mittelgradig)	– $30\% S \leq FEV_1 < 80\% S$, $FEV_1/VC < 70\%$ – mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
I (leichtgradig)	– $FEV_1 \geq 80\% S$, $FEV_1/VC < 70\%$ – mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
O (Risikogruppe)	– normale Spirometrie – chronische Symptome (Husten, Auswurf)

Anmerkung: Für die Schweregradeinteilung gelten die Messwerte der FEV_1 nach Bronchodilatation.

noch nicht bemerkt. Bei diesem Schweregrad ist die Einschränkung der Lungenfunktion dem Patienten nicht immer bewusst.

Mittelgradige COPD (Schweregrad II)

Der Schweregrad II ist durch eine Zunahme der Atemwegsobstruktion charakterisiert mit FEV_1 -Werten zwischen 30% und weniger als 80% des Sollwertes (S) und geht mit einer Progression der Symptomatik (Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe) einher.

Schwere COPD (Schweregrad III)

Patienten diesen Schweregrades sind durch eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion mit einer $FEV_1 < 30\% S$ gekennzeichnet. Das Ausmaß der Dyspnoe korreliert allerdings nicht oder nur schwach mit dem funktionsanalytisch bestimmten Schweregrad der Atemwegsobstruktion [62], insbesondere im höheren Lebensalter [63].

Bei Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz oder klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gehören Patienten bereits mit einer $FEV_1 < 50\% S$ zum Schweregrad III.

Häufig suchen die Patienten den Arzt auf anlässlich einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer Exazerbation infolge eines Bronchialinfektes oder mit Komplikationen, insbesondere einem dekompensierten Cor pulmonale. Arterielle Hypoxämie, häufig vergesellschaftet mit einer Hyperkapnie, ein Cor pulmonale sowie periphere Ödeme als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz kennzeichnen das Spätstadium der Erkrankung.

Differenzialdiagnose

Die für das Management der COPD wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Charakteristische Merkmale beider Erkrankungen sind in Tab. 4 gegenübergestellt.

Bei einigen Patienten mit chronischem Asthma ist eine eindeutige Unterscheidung von der COPD aufgrund bildgebender Verfahren oder der Lungenfunktionsanalyse nicht möglich. In solchen Fällen sollte die Behandlung wie bei einem Asthma bronchiale erfolgen.

Tab. 4 Differenzialdiagnose: Asthma – COPD

Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	variabel, häufig: Kindheit, Jugend	meist 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich	direkter Kausalzusammenhang
Hauptbeschwerden	anfallsartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	progredient
Allergie	häufig	selten
Obstruktion	variabel	persistierend
Reversibilität der Obstruktion	$> 20\% FEV_1$	$< 15\% FEV_1$
bronchiale Hyperreaktivität	regelmäßig vorhanden	gelegentlich
Ansprechen auf Kortison	regelmäßig vorhanden	gelegentlich

Weitere Differenzialdiagnosen sind die chronische Herzinsuffizienz und die Bronchiektasie. An relevanter Komorbidität der COPD sind die koronare Herzkrankheit mit und ohne Linksherzinsuffizienz sowie das Bronchialkarzinom zu nennen, die mit einer adäquaten Diagnostik erfasst werden müssen.

Verlaufsuntersuchungen

Die COPD ist eine progrediente Erkrankung. Symptome und Kenngrößen der Atemwegsobstruktion sollten mindestens 1 × pro Jahr vom Facharzt überwacht werden, damit Verschlechterungen bzw. Komplikationen erkannt und behandelt werden können (Evidenzgrad D). Diese Verlaufskontrolle sollte auch unter dem Aspekt der Kostendämpfung in der Langzeittherapie die Überprüfung der Medikation unter Einschluss der Verordnung von Sauerstoff beinhalten.

Die Messung der arteriellen Blutgase sollte bei progredienter Dyspnoe bzw. einer Einschränkung der FEV_1 auf weniger als 40% des Sollwertes oder bei klinischen Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz oder einer Rechtsherzinsuffizienz durchgeführt werden. In der Routinediagnostik ist die Messung der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf entbehrlich.

Bei jeder haus- oder fachärztlichen Kontrolluntersuchung sollten die Dosierung und die unerwünschten Wirkungen der Medikamente besprochen, die Inhalationstechnik und der Einsatz nicht medikamentöser Therapiemaßnahmen überprüft werden.

Wesentlich ist die Dokumentation der Häufigkeit und des Schweregrades der Exazerbation. Zunahme der Sputummenge, Auftreten eines purulenten Sputums und akute Atemnot sollten ebenso registriert werden wie die Notwendigkeit einer Steigerung der Medikation mit Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden sowie der Einsatz von Antibiotika. Schließlich sollten die Hospitalisationen bezüglich Frequenz und Dauer unter Einschluss der Notfallbehandlungen dokumentiert werden.

Therapie

Der Behandlungsplan umfasst die Prävention, die medikamentöse Therapie, die Schulung mit dem Ziel, den Patienten aktiv an der Bewältigung seiner Krankheit zu beteiligen (ärztlich kontrollierte Selbstmedikation), die Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung, apparative Therapieoptionen sowie bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen (Tab. 5) und das Management akuter Exazerbationen.

Einsatz und Auswahl der Therapieoptionen haben die Kooperationsbereitschaft des Patienten zu berücksichtigen.

Tab. 5 Therapieoptionen bei COPD

Prävention	medikamentöse Behandlung	nicht medikamentöse Behandlung	apparative/operative Behandlung
Raucherentwöhnung	Beta-2-Sympathomimetika Anticholinergika	körperliches Training	Langzeit-O ₂ -Therapie
Schutzimpfungen	Theophyllin	Patientenschulung	nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatzhygiene	Glukokortikoide Mukopharmaka Antibiotika	Physiotherapie Ernährungsberatung	Emphysemchirurgie Lungentransplantation

Prävention

Leitsätze

1. Die Reduktion inhalativer Noxen ist vorrangiges Ziel, um die Entwicklung und die Progression der COPD zu verhindern. Wichtigste Maßnahme ist der Verzicht auf Tabakrauchen (Evidenzgrad A).
2. Multimodale Raucherentwöhnungsprogramme mit Verhaltenstherapie, sozialer Unterstützung und einer Pharmakotherapie zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit (Bupropion, Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster) können die Erfolgsquoten von Entwöhnungsprogrammen steigern (Evidenzgrad A).
3. Berufsbedingte Atemwegserkrankungen können durch eine Reduktion der inhalativen Noxen vermindert werden (Evidenzgrad C).

Ziel präventiver Maßnahmen ist die Verhinderung weiterer Lungenschädigungen durch die Beseitigung von Risikofaktoren. Zigarettenrauchen ist weltweit der wichtigste Risikofaktor für die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem (Evidenzgrad A).

Das Fortschreiten der Atemwegsobstruktion korreliert mit der täglich konsumierten Zigarettenzahl. Durchschnittlich kommt es bei regelmäßigem Rauchen zu einer gegenüber dem normalen Altersgang beschleunigten FEV₁-Abnahme um ≥ 50 ml/Jahr. Nach Aufgabe des Rauchens kann die weitere jährliche FEV₁-Abnahme auf das bei Nichtrauchern übliche Maß (ungefähr 25 ml/Jahr) reduziert werden.

Prävention des Tabakrauchens

Die Gesundheitserziehung in der Grundschule, Gesetzesinitiativen und Informationen sind wesentliche Komponenten einer erfolgreichen Verhinderung des Tabakrauchens.

Verzicht auf Tabakrauchen

Der Verzicht auf Tabakrauchen ist die effektivste Einzelmaßnahme zur Reduktion des COPD-Risikos und der Progression der Erkrankung. Selbst eine kurze Beratung (etwa 3 Minuten) führt in 5 – 10% der Fälle [64] zur Aufgabe des Nikotinkonsums und sollte als Mindestmaßnahme bei jedem Kontakt mit einem Raucher durchgeführt werden [64,65]. Es besteht jedoch eine enge Beziehung zwischen Intensität der Beratung zur Aufgabe des Nikotinkonsums und dem Erfolg [66,67].

Raucherentwöhnung

Die Langzeitergebnisse von Raucherentwöhnungsprogrammen zeigen eine Rückfallhäufigkeit von mehr als 80% nach 1 Jahr [68–71].

Mit Hilfe verhaltenstherapeutischer Programme, nikotinhaltiger Pflaster, Sprays und Kaugummi lässt sich die Erfolgsquote für motivierte Patienten nach 1 Jahr deutlich steigern. In einer kontrollierten Multizenterstudie ergab die Kombination aus ärztlicher Beratung, Raucherentwöhnung in einer Gruppe unter Einschluss von Entwöhnungstechniken und Nikotinersatztherapie eine Aufgabe des Nikotinkonsums von 35% der Teilnehmer nach 1 Jahr und von 22% nach 5 Jahren [72]. Wesentliche Punkte [73] für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung sind:

1. Systematische Analyse der Rauchgewohnheiten bei jedem Patienten mit Verdacht auf chronische Bronchitis.
2. Dokumentation der Empfehlung zum Rauchverzicht bei jedem Arztbesuch.
3. Kurze Ratschläge bezüglich der Notwendigkeit des Nikotinverzichts und der Bewältigung von Entwöhnungsproblemen. Hierzu gehört das Erkennen von potenziellen Rückfallsituationen, etwa durch Zeitdruck, schlechte Stimmung oder das Zusammensein mit Rauchern.
4. Das Führen von Tagebüchern über die Situationen, bei denen Patienten ihre Zigarette anzünden mit dem Ziel, verhaltenstherapeutische Maßnahmen zum Verzicht auf Nikotin in diesen Situationen einzuleiten.
5. Weiterleitung von Informationen zur Raucherentwöhnung an andere Betreuer. Vereinbarung eines Entwöhnungsdatums mit Kontrolluntersuchungen im Verlauf.
6. Information des Patienten darüber, dass eine langsame Reduktion der Anzahl der Zigaretten in der Regel erfolglos ist, da dieses häufig durch die tiefere Inhalation mit längeren Atemanhaltephasen kompensiert wird.
7. Berücksichtigung von Nikotinkaugummi, -Hautpflastern/ und -Sprays sowie Bupropion [74,75] zur Behandlung von Entzugssymptomen.
8. Ermutigung des Patienten zu erneuten Entwöhnungsversuchen auch bei Fehlschlägen, da ein langzeitiger Verzicht von Nikotin häufig erst nach 3–4 Entwöhnungsversuchen erreicht wird.

Diese Maßnahmen sind dem alleinigen ärztlichen Rat bezüglich der Erfolgsrate der Entwöhnung überlegen [72,73,75–77].

Die Pharmakotherapie sollte in der Raucherentwöhnung eingesetzt werden, wenn die nichtmedikamentösen Maßnahmen erfolglos sind. Alle Formen der Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster, sublinguale Tablette) führen zu einem höheren Langzeiterfolg [69]. Die Nikotinersatztherapie ist effektiver, wenn sie mit Beratung und verhaltenstherapeutischen Programmen kombiniert wird [78].

Kontraindikationen bezüglich des Einsatzes von Nikotinersatztherapien umfassen die instabile koronare Herzkrankheit, unbehandelte Magengeschwüre, innerhalb der letzten 4 Wochen abgelaufene Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle [68]. Die Behandlung mit Nikotinersatzstoffen sollte in der Regel 8 Wochen nicht überschreiten [79]. In Einzelfällen kann ein über 8 Wochen hinausgehender Einsatz der Nikotinersatztherapie zur Vorbeugung von Rückfällen sinnvoll sein. Bei der Auswahl der Applikationsform ist das Nikotinpflaster dem Kaugummi vorzuziehen, da es weniger Training für einen effektiven Einsatz benötigt und mit weniger Complianceproblemen verbunden ist.

Bei Einsatz des Nikotinkaugummis sollte der Patient nach dem Kauen das Gummi gegen die Innenseite der Wange pressen, um eine optimale bukkale Absorption mit verlängerter Freisetzung des Nikotins zu ermöglichen. 15 Minuten vor und nach Einsatz des Kaugummis sollte er weder essen noch Kaffee oder Säfte trinken, um die Absorption des Nikotins nicht zu reduzieren.

Bei starker Abhängigkeit des Rauchers ist zumindest initial das Kaugummi mit einer Dosis von 4 mg Nikotin demjenigen mit einer Dosis von 2 mg vorzuziehen [80].

Das Antidepressivum Bupropion steigert über den Effekt von Beratung und den Einsatz einer Nikotinersatztherapie hinaus die Entwöhnungsrate [74, 75]. Der Einsatz von Bupropion wird allerdings durch gastrointestinale Nebenwirkungen, gelegentlich aber auch durch Krampfanfälle limitiert. Bei schwerer Leberzirrhose bzw. Neigung zu Krampfanfällen und schwerer instabiler koronarer Herzkrankheit sollte die Substanz nicht eingesetzt werden.

Schutzimpfungen

Influenza-Schutzimpfung

Die Influenza-Schutzimpfung sollte jährlich bei allen Patienten mit chronischer Bronchitis bzw. COPD im Herbst mit der jeweils aktuellen Vakzine durchgeführt werden. Die Influenza-Schutzimpfung führt zu einer erheblichen Reduktion der Morbidität, ferner zu einer Abnahme von sekundär auftretenden Pneumonien [81,82] (Evidenzgrad A).

Pneumokokkenschutzimpfung

Bisher fehlt eine eindeutige Evidenz für den positiven Effekt der Pneumokokkenschutzimpfung bei COPD-Patienten im Hinblick auf die Reduktion von Exazerbationen [83,84].

Wirksam ist die Impfung gegen die bakteriämische Form der Pneumokokkenpneumonie mit hoher Mortalität [85]. Allerdings ist eine erhöhte Inzidenz von Pneumokokkenpneumonien bei Patienten mit COPD nicht gesichert [86].

Bei älteren, chronisch kranken Patienten mit und ohne COPD überwiegen jedoch die potenziellen Vorteile gegenüber den Risiken der Pneumokokkenschutzimpfung [87].

Deshalb kann die Pneumokokkenschutzimpfung für alle COPD-Patienten empfohlen werden (Evidenzgrad D). Eine Wiederholungsimpfung sollte im Abstand von 6 Jahren nach der Erstimpfung durchgeführt werden [88].

Langzeitbehandlung der stabilen COPD

Leitsätze

1. Die Langzeittherapie der stabilen COPD ist durch eine schrittweise Erweiterung der Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gekennzeichnet.
2. Mit keiner der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze lässt sich die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen (Evidenzgrad A). Die Pharmakotherapie ermöglicht eine Linderung der Beschwerden, eine Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und/oder eine Reduktion von Exazerbationen.
3. Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika und Theophyllin) sind die Basismedikamente zur Linderung der Beschwerden bei COPD (Evidenzgrad A). Die Wahl zwischen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab (Evidenzgrad A). Theophyllin ist effektiv in der Langzeittherapie der COPD (Evidenzgrad A), sollte aber wegen zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite als Bronchodilatator der 2. Wahl eingesetzt werden.
4. Eine Dauerbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden sollte nur bei COPD-Patienten mit Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion und/oder der Symptomatik unter dieser Therapie durchgeführt werden (Evidenzgrad B). Eine Dauerbehandlung mit systemischen Glukokortikoiden sollte wegen der häufigen unerwünschten Effekte vermieden werden (Evidenzgrad A).
5. Patienten mit COPD profitieren von körperlichem Training bezüglich Belastbarkeit und Linderung von Dyspnoe und Ermüdbarkeit (Evidenzgrad A).
6. Die Langzeit-Sauerstofftherapie über 16–24 Stunden am Tag bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz verbessert die Prognose der Patienten (Evidenzgrad A).
7. Die Patientenschulung ist ein wichtiges Therapieelement für alle Schweregrade der Erkrankung, da sie zu einer Steigerung der Effizienz des Managements wesentlich beiträgt (Evidenzgrad B).
8. Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung durch Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation (Evidenzgrad D).

Ziele der Pharmakotherapie sind die Besserung der Symptome Husten und Auswurf, eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und eine Steigerung der Lebensqualität durch eine Abnahme der krankheitsbedingten Beeinträchtigung sowie die Prävention und Reduktion von Exazerbationen.

Eine Normalisierung der Lungenfunktion ist bei Patienten mit COPD nicht zu erwarten. Falls sich die Lungenfunktion unter einer Therapie normalisiert, muss die Diagnose COPD revidiert werden. Meist handelt es sich in solchen Fällen um ein infektiertes Asthma. Weder für Bronchodilatoren noch für inhalative Glukokortikoide ist eine Besserung der Prognose nachgewiesen [72,89–93].

Husten und Auswurf bessern sich nach Ausschalten exogener Noxen, insbesondere nach Aufgabe des Nikotinkonsums. Die Dyspnoe von Patienten mit COPD wird oft durch Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika und Theophyllin günstig beeinflusst.

Bei ungenügendem Effekt ist ein Therapieversuch mit inhalativen Glukokortikoiden indiziert. Wahl, Dosierung und die häufig vorteilhafte Kombination von Bronchodilatoren sollen individuell unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie von Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen. Der Stufenplan für die Langzeittherapie ist in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6 Stufenplan für die Langzeittherapie der COPD		
Schweregrad	medikamentöse Therapie	nicht medikamentöse Therapie
III	zusätzlich prüfen, ob eine Langzeit-O ₂ -Therapie angezeigt ist	weitere Möglichkeiten: Heimbeatmung Emphysemchirurgie Lungentransplantation
II	Therapieversuch mit ICS über 3 Monate, Weiterverordnung bei nachgewiesenem Therapieeffekt	zusätzlich Rehabilitation: körperliches Training Physiotherapie adäquate Ernährung
↑ bei fehlender Besserung	↑ zusätzlich Theophyllin	
↑	↑ Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika	
I	↑ bei Bedarf Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika	zusätzlich: Patientenschulung Schutzimpfungen
Risikogruppe	keine Medikation	Risikofaktoren meiden (Raucherentwöhnung)

ICS: Inhalative Glukokortikoide

Wirksamkeitskriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges sind die Beeinflussung des Befindens (Gesundheitsstatus, Lebensqualität), der Symptome (Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung), Husten, Auswurf), der körperlichen Belastbarkeit sowie von Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV₁, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase).

Bronchodilatoren

Bronchodilatoren sind die Basistherapie des symptomatischen Patienten mit COPD. Durch Reduktion des Bronchialmuskeltonus und damit des Atemwegswiderstandes und durch Abnahme der Lungenüberblähung führen sie zu einer Symptomlinderung. Die inhalative Applikation ist der oralen Applikation vorzuziehen, da

mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Bei allen inhalativ verabreichten Bronchodilatoren muss die Inhalationstechnik mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden (Tab. 7).

Bei fehlendem Ansprechen auf Bronchodilatoren sollte die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme unter Einschluss der Inhalationstechnik geprüft werden. Bei unzureichender Inhalationstechnik auch nach einem entsprechenden Training ist die Auswahl eines anderen Applikationssystems, gegebenenfalls der Einsatz einer Inhalationshilfe sowie die Anwendung eines Verneblers zu prüfen [94]. Für Patienten, die trotz entsprechender Anweisung und Anwendung von Inhalationshilfen eine effektive Inhalationstechnik nicht erlernen können, stehen Vernebler zur Verfügung, über die Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika appliziert werden können. Gelingt eine effektive Inhalation auch mit Hilfe von Verneblern nicht, können orale Beta-2-Sympathomimetika in Retardform eingesetzt werden. Sollte die Medikation nicht zu einer Besserung der Symptomatik und/oder der Lungenfunktion führen, ist die Umsetzung auf einen anderen Bronchodilatator zu versuchen. Bei regelmäßiger Anwendung von Bronchodilatoren sind kurzwirksame Substanzen billiger, aber wegen der erforderlichen viermaligen Gabe pro Tag bezüglich der Therapietreue ungünstiger als langwirksame Substanzen mit 1–2-maliger täglicher Einnahme.

Beta-2-Sympathomimetika

Die Inhalation kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika mittels Dosier-Aerosol oder Pulver ist die Basistherapie bei akuter Atemnot. Trotz gewisser Bedenken bezüglich der Effekte einer Dauermedikation mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika spricht die gegenwärtig vorliegende Studienlage nicht gegen einen derartigen Einsatz bei COPD [93,95], da bisher kaum Hinweise auf das Auftreten einer klinisch relevanten Tachyphylaxie dokumentiert sind.

Lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Salmeterol, Formoterol) mit einer Wirkdauer von mindestens 12 Stunden führen zu einer Reduktion der Atemnot am Tage und in der Nacht [96–98] zu einer Besserung der Lungenfunktion [99], zu einer Steigerung der Lebensqualität [100] und einer Reduktion von Exazerbationen [282].

An unerwünschten Wirkungen von Beta-2-Sympathomimetika sind vor allem Herzrhythmusstörungen (Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachykardien), in seltenen Fällen Angina pectoris sowie Palpitationen zu nennen, insbesondere bei Vorliegen einer chronischen Hypoxämie [101]. Eine meist leicht beherrschbare Hypokaliämie kann auftreten.

Insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit und Neigung zu Herzrhythmusstörungen sollte der Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika unter sorgfältiger Kontrolle von Arrhythmien und koronaren Ischämiezeichen erfolgen.

Anticholinergika

Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid) erweitern die Bronchien, vermindern die

Tab. 7 Dosierungen und Wirkdauer der wesentlichen Bronchodilatoren in der Langzeittherapie der COPD

Medikament	Dosieraerosol ^a / Pulverinhalator (µg)	Vernebler (mg) ^a	Tablette (mg)	Wirkdauer (h)
Beta₂-Agonisten:				
Fenoterol	100–200	0,2–0,4	–	4–6
Salbutamol	100–200	1,25–2,5	4–8	4–6 ^c
Terbutalin	500	2,5–10	2,5–7,5	4–6 ^c
Bambuterol	–	–	10	24
Formoterol	12–24	–	–	12
Salmeterol	50–100	–	–	12
Anticholinergika:				
Ipratropiumbromid	20–40/200	0,25–0,5	–	6–8
Oxitropiumbromid	100–200	–	–	7–9
Tiotropiumbromid	18	–	–	24
Methylxanthine^b:				
Theophyllin (SR)	–	–	100–500	Variabel (≤24)
Kombinationspräparate				
Fenoterol + Ipratropiumbromid	50/20–100/40	0,05/0,025–0,1/0,05	–	6–8

a: Mittlere Dosen pro Inhalation für kurz wirksame Beta₂-Agonisten (4 Inhalationen pro Tag bei Dauermedikation), lang wirksame Präparate (2 Anwendungen pro Tag) und Anticholinergika (1 bis 4 Inhalationen pro Tag)

b: Für Theophyllin ist eine Dosistitration entsprechend der Serumkonzentration und in Abhängigkeit unerwünschter Effekte erforderlich.

c: Wirkdauer der Tabletten infolge der speziellen Galenik deutlich länger als 6 Stunden

Schleimsekretion, verringern das Dyspnoe-Empfinden, bessern die körperliche Leistungsfähigkeit [35] und reduzieren Exazerbationen [102,103] bei Patienten mit COPD. Die volle Wirkung kurzwirksamer Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid) tritt erst 20–30 Minuten nach Inhalation ein, hält aber länger an als die der kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, weshalb bei regelmäßiger Medikation eine 2–3-malige Anwendung pro Tag empfohlen wird.

Die meisten klinischen Untersuchungen zeigen bei Vergleich der kurzwirksamen Beta-2-Agonisten mit den kurzwirksamen Anticholinergika eine ähnlich gute Wirkung [104,105], nach einigen Studien sogar einen besseren Langzeiteffekt der Anticholinergika [106,107]. Die einzige klinisch relevante unerwünschte Wirkung ist Mundtrockenheit.

Tiotropiumbromid, ein langwirksames Anticholinergikum, führt zu einer Bronchodilatation bei COPD-Patienten, die über 24 Stunden anhält [108,109], und wird deshalb einmal täglich appliziert. Langzeitstudien mit Tiotropiumbromid zeigen gegenüber Placebo eine signifikant bessere Bronchodilatation, eine Reduktion von Atemnot, Exazerbationen und Hospitalisationen sowie eine Steigerung der Lebensqualität [110]. Im Vergleich zu Ipratropiumbromid (4 × 40 µg/Tag) erweist sich Tiotropiumbromid (1 × 18 µg/Tag) bezüglich der Beeinflussung o.a. Wirksamkeitskriterien als überlegen ([111], Evidenzgrad B).

Theophyllin

Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als ein Anticholinergikum oder ein Beta-2-Sympathomimetikum [112,113]. Bei Dosierungen im oberen therapeutischen Bereich (10–15 mg/l) werden auch positive Effekte auf die Symptomatik und die Belastbarkeit der COPD-Patienten berichtet [114–117]. Neben der Bronchodilatation werden bei Patienten mit COPD eine Steigerung der Atemmuskularkraft [117] sowie eine Zunahme

der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels beobachtet, deren klinische Bedeutung für die Langzeitbehandlung allerdings kontrovers diskutiert wird.

Für die Langzeittherapie sind ausschließlich Theophyllinpräparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardpräparate) geeignet. Limitierend für die Anwendung sind die Häufigkeit unerwünschter Effekte [118], die geringe therapeutische Breite und die Abhängigkeit der Theophyllinclearance von zahlreichen Einflussgrößen. So steigern das Tabakrauchen, proteinreiche Kost und einige Medikamente (z.B. Rifampicin) die Theophyllinclearance, während andere, z.B. einige Antibiotika (Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Cimetidin, Allopurinol, aber auch Leberkrankheiten, die Herzinsuffizienz, Pneumonien und Virusinfekte zu einer Reduktion der Theophyllinclearance führen. Gelegentliche Blutspiegelbestimmungen dienen der Überprüfung der gewählten Dosierung und der Patientencompliance. Die Blutentnahme sollte 12 Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Für COPD-Patienten ist ein Blutspiegelbereich zwischen 10 und 15 mg/l anzustreben. Wesentliche unerwünschte Effekte der Theophyllintherapie sind Übelkeit, Schlafstörungen, Muskelkrämpfe, eine Hypokaliämie und tachykarde Herzrhythmusstörungen, die gelegentlich schon bei Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich auftreten können.

Etwa die Hälfte der Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis profitiert von einer Theophyllintherapie [119]. Die geeignete Methode, diese „Responder“ zu identifizieren, ist der Auslassversuch über 3 Tage nach vorheriger Theophyllinbehandlung. In einer stabilen Krankheitsphase wird Theophyllin abgesetzt. Nur dann, wenn im Verlauf der folgenden 1–3 Tage die Dyspnoe zunimmt bzw. sich die Funktionswerte verschlechtern, ist eine Langzeittherapie gerechtfertigt. Andernfalls kann auf die ständige Theophyllingabe verzichtet werden.

Kombinationen von Bronchodilatoren

Die Kombination aus kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum und Anticholinergikum [106,120] bzw. Theophyllin [121] hat gegenüber den Einzelsubstanzen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt (Evidenzgrad A). Ein äquivalenter therapeutische Effekt kann auch durch Dosissteigerung eines Bronchodilatators erreicht werden, wenn unerwünschte Wirkungen diese Dosiserhöhung nicht limitieren. Kontrollierte Studien zur Bewertung dieser beiden therapeutischen Alternativen liegen nicht vor.

Bei älteren Patienten mit unerwünschten Effekten nach Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika (Tremor, Tachykardie) kann durch Reduktion des Beta-2-Sympathomimetikums bei zusätzlicher Gabe eines Anticholinergikums eine nebenwirkungsärmere Behandlung erreicht werden. Außerdem lässt sich durch Kombination eines Anticholinergikums mit einem kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum gegenüber dessen alleiniger Gabe die Exazerbationsrate senken [26,42].

Die Kombination aus Beta-2-Sympathomimetikum mit einem Anticholinergikum und/oder Theophyllin kann zusätzlich zu Verbesserungen der Lungenfunktion [106,120,123] und des Gesundheitsstatus [45,103] beitragen. Gewöhnlich erhöht die Anzahl der Medikamente allerdings die Therapiekosten und verschlechtert die Compliance. Durch die Kombination von Formoterol mit Ipratropiumbromid ließen sich auch die Symptomscores günstig beeinflussen [123], während die Kontrolle der Symptome bei additiver Gabe von Ipratropiumbromid zu Salmeterol nicht verbessert werden konnte [122].

Inhalation mit Verneblern

Die subjektiv empfundene Zunahme der Wirksamkeit bei akuter Atemnot [124] von Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika beim Einsatz über Vernebler bzw. mittels intermittierender Überdruckinhalation (IPPB) liegt an einer höheren Deposition der Wirkstoffe in den unteren Atemwegen, vor allem aber daran, dass die Wirkstoffe in Inhalationslösungen meist höher dosiert sind als in Dosieraerosolen oder Pulverinhalatoren. Vorteile einer dauerhaften Therapie mit Verneblern gegenüber Dosier-Aerosolen oder Pulverinhalatoren sind nicht belegt.

Wenn sich bei einer Probetherapie über 2 Wochen eine Besserung, z. B. durch eine signifikante Zunahme der mittleren, täglich gemessenen Peak-Flow-Werte oder anderer Kenngrößen der Lungenfunktion zeigt, können Bronchodilatoren auch dauerhaft über Vernebler in der Langzeit-Therapie eingesetzt werden [125]. Als Nachteile der Inhalationstherapie mit Verneblern sind die Notwendigkeit der Wartung und Desinfektion des Inhaliergerätes und die deutlich höheren Therapiekosten zu nennen. Im Allgemeinen benötigen Patienten in der stabilen Phase der Erkrankung keine Vernebler zur Dauermedikation, es sei denn, dass die Inhalationstechnik nicht adäquat erlernt werden kann.

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden in der Behandlung der COPD in großem Umfang eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist aber nur für die Therapie der Exazerbationen gut belegt.

Eine klinisch relevante Hemmung chronischer Entzündungsprozesse bei COPD ist ebenso wenig eindeutig gesichert wie eine Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion [126,127].

Inhalative Glukokortikoide

Inhalative Glukokortikoide werden bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten häufig ohne eine klare Differenzierung zwischen Asthma und COPD eingesetzt. Findet sich bei Patienten mit COPD eine asthmatische Komponente, etwa mit Vorliegen einer bronchialen Hyperreaktivität und einem Anstieg der FEV₁ um mehr als 15% bzw. 200 ml gegenüber dem Ausgangswert nach mindestens 2–4-wöchiger Applikation von Glukokortikoiden (Reversibilitätstest, siehe Diagnostik), sollten diese Patienten wie Asthmatiker behandelt werden.

Bei Patienten mit COPD ohne positiven Reversibilitätstest nach Inhalation von Bronchodilatoren sind nach jüngst publizierten Langzeituntersuchungen [89–92] keine erkennbaren positiven Effekte inhalativer Glukokortikoide auf die jährliche Abnahme der FEV₁ vorhanden.

Bei symptomatischen COPD-Patienten der Schweregrade II und III ist eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden indiziert, wenn sich die Lungenfunktion und/oder die klinische Symptomatik während eines Behandlungsversuchs über 3 Monate bessern. Für COPD-Patienten dieser Schweregrade konnte in einer Studie auch eine Reduktion von Exazerbationen durch den Einsatz inhalativer Steroide gezeigt werden (Evidenzgrad B, [91]).

Klare Dosis-Wirkungsbeziehungen sind für inhalative Glukokortikoide bei COPD nicht bekannt. Bei Langzeitanwendung höherer Dosierungen ist gehäuft mit Mundsoor zu rechnen und auch mit einer Abnahme der Knochendichte [92].

Systemische Glukokortikoide

Eine Langzeit-Therapie mit oralen Glukokortikoiden wird bei der COPD nicht empfohlen (Evidenzgrad A) [127,128].

Wegen der gelegentlich schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen darf die Indikation nur dann gestellt werden, wenn positive Effekte eindeutig dokumentiert sind. Es handelt sich in diesen Fällen um Patienten mit einer Asthma-Komponente. Besonders zu beachten ist die Steroidmyopathie, die schon bei relativ geringen Tagesdosen (< 10 mg Prednisolonäquivalent) auftreten und die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz begünstigen kann [128,129]. Dosisabhängig ist mit einer erhöhten Letalität zu rechnen [130].

Kombination aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Glukokortikoiden

Kombinationspräparate aus Salmeterol/Fluticason und Formoterol/Budesonid sind erst seit kurzer Zeit in der Therapie der obstruktiven Lungenkrankheiten verfügbar. Ihr Stellenwert in der Langzeit-Therapie der COPD kann gegenwärtig nicht mit hinreichender Validität beurteilt werden. Zu berücksichtigen ist, dass nur ein geringer Teil der COPD-Patienten von einer Langzeitbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden profitiert. Falls beide Einzelsubstanzen bei einem Patienten mit COPD indiziert sind, ist der Einsatz des Kombinationspräparates gegenüber dem Ein-

satz der einzelnen Substanzen mit zwei Inhalatoren wegen der einfacheren Handhabung vorteilhaft.

Mukopharmaka

Die Indikation zum Einsatz von Mukopharmaka zur besseren Sekretelimination sollte kritisch gestellt werden und sich an dem subjektiven Therapieerfolg orientieren. N-Acetylcystein, Ambroxol, Cineol und Myrthol können bei einigen Patienten mit viskösem Sekret hilfreich sein (Evidenzgrad D).

Nach mehreren kontrollierten Studien [131–139] sowie Meta-Analysen [140–142] findet sich bei prophylaktischer Gabe in Tagesdosen von 400–1200 mg Acetylcystein eine Reduktion (20–25%) akuter Exazerbationen während der Wintermonate. Eine Reduktion von Exazerbationen und Beschwerden wurde auch für die 6-monatige orale Gabe von 75 mg Ambroxol bei Patienten mit COPD beschrieben [143]. Mukopharmaka können somit bei Patienten mit COPD und gehäuft auftretenden Exazerbationen prophylaktisch in den Herbst- und Wintermonaten eingesetzt werden (Evidenzgrad B). Falls nach einjähriger Therapie keine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit feststellbar ist, sollte das Mukopharmakon abgesetzt werden.

Eine Steigerung der Expektoratation lässt sich durch die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika (ggf. in Kombination mit physiologischer oder hypertonischer Kochsalzlösung) und durch Theophyllin erzielen. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr fördert die Expektoratation nur bei dehydrierten Patienten. Die Empfehlung großer Trinkmengen ist nicht gerechtfertigt. Sie kann der Dekompensation eines chronischen Cor pulmonale bzw. einer bereits bestehenden Ödemneigung Vorschub leisten (Evidenzgrad D).

Immunmodulatoren

Nach einer kürzlich publizierten doppelblind-plazebokontrollierten, randomisierten Studie führte die Gabe eines Immunmodulators (lyophilisierter normierter Bakterienextrakt) bei COPD-Patienten, nicht zu einer Abnahme der Häufigkeit von Exazerbationen, aber von deren Schweregrad und damit auch zu einer Reduktion der exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalte [144]. Da weitere Studien mit ähnlich gutem Design, vergleichbar großen Patientenzahlen und Dokumentation von Langzeitverläufen zum Einsatz von Modulatoren des Immunsystems bei COPD-Patienten fehlen, kann gegenwärtig die regelmäßige Anwendung von Immunmodulatoren nicht generell empfohlen werden [145].

Antitussiva

Husten kann Patienten mit COPD stark beeinträchtigen. Bei zunehmend nicht produktiven Husten sind Antibiotika nicht indiziert. Patienten mit hustenbedingter Störung der Nachtruhe profitieren von der abendlichen Gabe ausreichend hoch dosierter Antitussiva (z. B. 60 mg Codein, 20 mg Paracodein). Die potenziell atemdepressive Wirkung mancher Antitussiva ist bei Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz zu beachten. Gegebenenfalls kann die Hustendämpfung mit codeinfreien Antitussiva (z. B. Clobutinol, Noscapin) erfolgen.

Wegen des protektiven Effektes eines erhaltenen Hustenreflexes [146] – besonders wichtig bei Hyperkapnie – kann die regelmäßige Einnahme von Antitussiva bei Patienten mit stabiler COPD

nicht empfohlen werden. Ihr Einsatz sollte auf maximal 3 Wochen beschränkt bleiben (Evidenzgrad D). Insbesondere sollten bei Zunahme des Hustens im Rahmen von schweren Exazerbationen der COPD deren Ursachen behandelt und Codein bzw. Narkotika vermieden werden, um eine Atemdepression und die hiermit verbundene Verschlechterung der Hyperkapnie zu vermeiden.

Atemstimulanzien

Die in früheren Zeiten häufiger gebräuchlichen Atemstimulanzien Doxapram und Almitrin sollten angesichts nachgewiesener unerwünschter Effekte bei stabiler COPD nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad B) [147–149].

Analgetika (Morphin)

Der Einsatz von Morphin kann bei schwerer Dyspnoe zur Linderung beitragen. Wegen bedeutsamer, unerwünschter Effekte (u. a. Atemdepression) sollte der Einsatz auf wenige, besonders beeinträchtigte Patienten mit schwerer Atemnot und Hyperventilation beschränkt und unter stationären Bedingungen eingeleitet werden ([150–155], Evidenzgrad C).

Weitere Therapieoptionen

In Anbetracht unzureichender Daten kann der Einsatz von Antileukotrienen, Nedocromil, DNCG sowie homöopathischen Therapieverfahren gegenwärtig nicht empfohlen werden.

Substitutionstherapie bei Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel

Patienten mit angeborenem Alpha-1-Protease-Inhibitor(Alpha-1-PI)-Mangel entwickeln häufig, insbesondere bei chronischem Tabakkonsum, frühzeitig ein Lungenemphysem. Die Substitution des fehlenden Glykoproteins kann das bestehende Ungleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen ausgleichen. Haupteffekt der Substitution ist eine Verlangsamung der Emphysemprogredienz, erkennbar an einer geringeren jährlichen Abnahme der FEV₁ [156–158].

Eine Substitutionsbehandlung, z. B. mit wöchentlicher i. v. Applikation von Prolastin HS in einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht, kommt unter Berücksichtigung der begrenzten Wirkung und der hohen Therapiekosten nur bei Patienten mit homozygotem Alpha-1-PI-Mangel (< 35% des Normwertes), mittelgradiger Funktionseinschränkung (30% S < FEV₁ < 65% S) und ausgeprägter jährlicher Reduktion der FEV₁ (Δ FEV₁/Jahr > 50ml) in Betracht (Evidenzgrad B).

Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-PI-Mangel und schwerer Funktionseinschränkung (FEV₁ ≤ 30% des Sollwertes) kann hingegen die Substitutionstherapie nicht generell empfohlen werden. Ein dekompensiertes Cor pulmonale ist eine Kontraindikation für diese Substitutionstherapie. Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-PI-Mangel und normaler Lungenfunktion sowie jährlichem Abfall der FEV₁ von weniger als 50 ml ist die Substitutionstherapie ebenfalls nicht erforderlich. Bei den Patienten unter Substitution sollten die Alpha-1-PI-Serumspiegel vor der nächsten Infusion über 35% des Normwertes liegen.

Unabhängig von einer Substitutionstherapie ist für alle Patienten mit Alpha-1-PI-Mangel eine strikte Nikotinkarenz zu fordern. Eine Substitutionstherapie bei Rauchern ist angesichts der Inak-

tivierung des Alpha-1-PI durch Zigarettenrauchen nicht zu rechtfertigen. Eiweißunverträglichkeiten sowie ein kompletter IgA-Mangel sind Kontraindikationen der Substitutionstherapie.

Behandlung der Osteoporose

Bei Patienten mit COPD kann sich im Krankheitsverlauf eine ausgeprägte Osteoporose entwickeln, die durch Immobilität, mangelnde Ernährung und die langfristige Einnahme systemischer Glukokortikoide begünstigt wird [159].

Zur Prophylaxe dienen eine kalziumreiche Ernährung bzw. die Gabe von 500–1000 mg Kalzium und 500–1000 Einheiten Vitamin D₃ täglich, bei Frauen in der Postmenopause ferner Östrogene. Günstig ist regelmäßige körperliche Bewegung. Immobilen Patienten ist ein isometrisches Übungsprogramm (Osteoporose-Training) zu empfehlen (Evidenzgrad D). Bei gefährdeten Personen kann eine Risikoabschätzung und Therapiekontrolle mittels Osteodensitometrie erfolgen. In der Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose ist der Einsatz auch von Bisphosphonaten erwägenswert [160]. Kontrollierte und randomisierte Studien für den Einsatz von Kalzium, Vitamin D, Östrogenen und Bisphosphonaten für COPD-Patienten liegen nicht vor.

Nicht medikamentöse Therapie

Ernährung

Übergewicht und Untergewicht beeinflussen Symptomatik und Prognose von Patienten mit COPD. Die meisten Ernährungsempfehlungen basieren auf kleinen randomisierten Studien. Etwa 25% der Patienten mit mittelgradiger und schwerer COPD zeigen eine Reduktion des Bodymass-Indexes und der fettfreien Masse [161–164]. Auch bei normalgewichtigen Patienten kann die fettfreie Masse erniedrigt sein [162]. Die Unterernährung wird bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen und kann die Prognose, unabhängig vom Ausmaß der Obstruktion, beeinträchtigen [163, 165–167]. Das Untergewicht korreliert bei COPD-Patienten mit Muskelschwäche [161], eingeschränkter Belastbarkeit [168] und verminderter Lebensqualität [169]. In einer prospektiven Untersuchung konnten bei der Mehrzahl der untergewichtigen Patienten mittels einer hochkalorischen Nahrungszufuhr innerhalb von 8 Wochen eine Gewichtszunahme und auch eine Besserung der Prognose erreicht werden [170]. Die mittels Kostaufbau mögliche Gewichtskorrektur untergewichtiger Patienten kann zu einer Besserung der Symptome führen.

Bezüglich der Selektionskriterien der von einer Ernährungstherapie profitierenden Patienten, der Auswirkungen einer entsprechenden, das Gewicht steigernden Kost auf Morbidität und Lebensqualität, der optimalen Zusammensetzung der Nahrung sowie bezüglich Kosten und Nutzen einer oralen Zusatzernährung ist die Datenlage noch unzureichend.

Sollten die Patienten infolge Atemnot zu geringe Nahrungsmengen aufnehmen, sind kleine, häufige Mahlzeiten zu empfehlen. Falls notwendig, sollte das Gebiss saniert werden.

Bei Verlust an Muskelkraft infolge Untergewicht kann die Atemmuskulatur durch gesteigerte Kalorienzufuhr bei einem Teil der Patienten gebessert werden [171–173]. Meist reicht die alleinige

Zufuhr von Kalorien nicht aus, sie sollte durch körperliches Training bzw. Training der Atemmuskeln ergänzt werden. Diesbezüglich liegen jedoch keine Studien an großen Patientenzahlen vor.

Bei übergewichtigen Patienten führt eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme des Energiebedarfs bei körperlicher Belastung und damit zu einer leichteren Bewältigung der im Alltag anfallenden körperlichen Aktivitäten. Diäten zur Gewichtsreduktion können mit einer Beschränkung der täglichen Kalorienaufnahme auf 1200 bis 1500 Kalorien erfolgreich durchgeführt werden.

Der Zusatz von Vitaminen oder Mineralstoffen ist bei ausgewogener Ernährung nicht erforderlich.

Patientenschulung

Der Stellenwert der Patientenschulung im Management der COPD ist bisher nicht hinreichend durch randomisierte kontrollierte Studien belegt. In den meisten Untersuchungen war die Patientenschulung eine Komponente eines pneumologischen Rehabilitationsprogramms neben körperlichem Training [177]. Nach den vorliegenden Untersuchungen führt die Patientenschulung allein nicht zu einer Besserung der körperlichen Belastbarkeit [174, 175], während eine Besserung der Lebensqualität beobachtet wurde. Die Patientenschulung kann bei COPD-Patienten die Effizienz der Selbstmedikation mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika steigern [176].

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit einem ambulanten strukturierten Schulungsprogramm für Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis konnte gezeigt werden, dass zumindest bei Patienten mit leicht- und mittelgradiger COPD im Vergleich zur Kontrollgruppe die Inhalationstechnik gebessert, die Selbstkontrolle der Erkrankung gesteigert sowie die Zahl akuter Exazerbationen reduziert werden können [178] (Evidenzgrad B).

Zu den wesentlichen Inhalten der Patientenschulung gehören für die Risikogruppe Informationen über Risikofaktoren und deren Reduktion bzw. Elimination, insbesondere die Raucherentwöhnung.

Für die Schweregrade I und II sind das Monitoring von Symptomen, die schweregradadaptierte Selbstmedikation, die Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen und Bronchialinfekten neben korrekter Inhalationstechnik und Wissensvermittlung über die COPD sowie atemerleichternde Stellungen wichtige Lehrinhalte.

Für den Schweregrad III kommen Informationen über Komplikationen, die apparative Therapie mittels Langzeitsauerstoffbehandlung bzw. intermittierende Selbstbeatmung als zusätzliche Lerninhalte in Betracht.

Die Patientenschulung für COPD-Patienten sollte die individuellen Belange des Patienten und seine Umgebung berücksichtigen.

Die Raucherentwöhnung kann während einer pneumologischen Rehabilitation in ein multimodales Schulungsprogramm integriert werden, in ambulanten Programmen sollte sie wegen ihres

erheblichen Zeitaufwandes separat von anderen Schulungselementen durchgeführt werden, um die positiven Effekte der Gruppeninteraktion nicht durch eine zu lang terminierte Schulung mit der Schwierigkeit des Einhaltens gemeinsamer Termine aller Schulungsteilnehmer zu gefährden.

Physiotherapie

Die physiotherapeutische Atemtherapie wird bei COPD-Patienten zur Senkung der Atemarbeit, zum gezielten Einsatz der Atemmuskulatur, zur Verbesserung der Sekretelimination und der Thoraxbeweglichkeit und damit zur Verbesserung des Gasaustausches eingesetzt (Evidenzgrad C). Randomisierte kontrollierte Studien zum Stellenwert der Physiotherapie in der Behandlung der COPD fehlen.

Mittels Relaxations- und Atemtechniken kann die Atemnot gelindert werden [179]. Atemerleichternde Körperstellungen, z.B. der Kutschersitz, reduzieren erhöhte Atemwegswiderstände durch das Anheben der Atemmittellage zum Inspirium, unterstützen die Funktion der Atemhilfsmuskulatur und entlasten den Thorax vom Gewicht des Schultergürtels. Therapeutische Körperstellungen, z.B. Dehnlagen, Wärmeapplikation und manuelle Techniken können zur Ökonomisierung der Atemarbeit beitragen.

Mittels expiratorisch wirksamer Stenosen, z.B. der dosierten Lippenbremse, kann der expiratorische Kollaps bei tracheobronchialer Instabilität durch eine intrabronchiale Druckerhöhung vermindert oder vermieden werden. Atemtechniken mit deutlichen atemsynchronen Bronchialkaliberschwankungen und variierenden expiratorischen Flüssen mit und ohne expiratorische Stenosen, z.B. die modifizierte autogene Drainage, stellen eine Möglichkeit der Sekretelimination dar. Auch bieten sich Lagerungen mit Drehungen des Thorax zur Mobilisierung von Sekret unter Nutzung der Schwerkraft an. Die Lagerungsdrainage kann in Kombination mit Atemtechniken sowie mit Vibrationen und Kompressionen des Thorax während der Expiration zu einer besseren Sekretelimination führen. Die Lagerungsdrainage sollte bei Patienten mit Sekretretention und Sputummengen von mehr als 30 ml pro Tag eingesetzt werden [179]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Messung der Sputumproduktion schwierig ist. Bei geringeren Sputummengen liegen keine Belege dafür vor, dass die Lagerungsdrainage bei akuten Exazerbationen [180] oder bei unkomplizierten Pneumonien [181] hilfreich ist.

Die Perkussion des Thorax wird wegen der hohen notwendigen Perkussionsfrequenz seltener als in früheren Jahren eingesetzt [182].

Eine Atemtechnik, bei der die Atmung vertieft und nachfolgend bei offener Glottis forciert ausgeatmet wird, so genanntes Huffing, ist in der Lage, Sekret aus den Bronchien zu entfernen. Ein Halt am Ende der Inspiration für etwa 2–3 Sekunden erhöht die kollaterale Ventilation [183].

Hilfsmittel zur Sekretelimination

Randomisierte, kontrollierte Studien zum Stellenwert von Hilfsmitteln mit und ohne Oszillationen zur Sekretelimination liegen nicht vor. Handliche Geräte (VRP1-Flutter, RC-Cornet-Pari-PEP-

System, PEP-Maske), mit deren Hilfe ein positiver expiratorischer Druck (PEP) aufgebaut wird, sind auf der einen Seite in der Lage, Bronchialverschlüsse durch Instabilität der Bronchialwand zu verhindern oder zumindest zu verringern, auf der anderen Seite durch den Überdruck und die nachfolgende Erweiterung der Bronchien Sekret von den Bronchialwänden zu lösen, das mittels Huffing aus dem Bronchialbaum entfernt werden kann. Die Effektivität der Flutter ist nicht nur bei Bronchiektasie und Mukoviszidose, sondern auch bei der COPD in Studien mit geringer Teilnehmerzahl belegt [184,185] (Evidenzgrad C).

Das RC-Cornet hat gegenüber dem VRP1 den Vorteil, dass es von der Schwerkraft unabhängig ist und somit in jeder Körperlage benutzt werden kann. Der Patient kann die für ihn günstigste Position selbst ermitteln und einstellen [186]. Nachteilig sind die rasche Alterung des Schlauchmaterials und die gegenüber der Flutter schwierigere Wartung. Zeitsparend lässt sich die Anwendung dieser Hilfsmittel mit Inhalationen, Drainagelagerungen und weiteren physiotherapeutischen Techniken kombinieren.

Pneumologische Rehabilitation

Hauptziele der Rehabilitation sind die Linderung der physischen und psychischen Beeinträchtigung des Patienten, die Steigerung der Lebensqualität mit Wiederherstellung der bestmöglichen Leistungsfähigkeit sowie die Förderung der sozialen Reintegration. Um diese Ziele zu erreichen, bedarf es eines interdisziplinären Ansatzes unter Einbeziehung von Ärzten, Psychologen, Physiotherapeuten und Ernährungsberatern.

Neben einer Optimierung der Pharmakotherapie sind weitere Inhalte der Rehabilitation, insbesondere körperliches Training, Patientenschulung, Physiotherapie, Ernährungsberatung, soziale Betreuung sowie psychosoziale Diagnostik, Beratung und Therapie. Mit Hilfe umfassender Rehabilitationsmaßnahmen können auch Auswirkungen der COPD auf die Psyche, etwa eine Depression, behandelt und die soziale Reintegration gefördert werden (Abb. 3).

Eine Frührehabilitation beim Schweregrad I zur Aufrechterhaltung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit sowie der beruflichen Aktivität erscheint auch zur Verhinderung einer raschen Progression sinnvoll, wenn Aspekte der Prävention, insbesondere die Raucherentwöhnung, eingeschlossen werden.

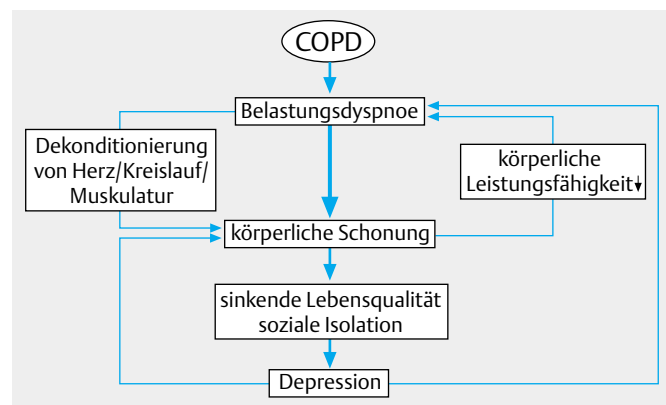


Abb. 3 Auswirkungen der COPD auf körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Psyche.

Effekte der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit COPD

Die gesicherten Erfolge der Rehabilitation sind in Tab. 8 zusammengefasst. Hierbei wurden umfassende interdisziplinäre Rehabilitationsprogramme und deren Analysen berücksichtigt [187–189]. Auswirkungen der pulmonalen Rehabilitation auf die Prognose der COPD konnten bisher nicht gesichert werden [190–192].

Tab. 8 Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation [187–189]

Nutzen	Evidenzgrad
gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit	A
Abnahme der Atemnot	A
Steigerung der Lebensqualität	A
Abnahme von COPD assoziierter Angst und Depression	A
Verbesserung von Kraft und Ausdauer der Armmuskeln bei gezieltem Training	B
Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Atemmuskeln bei speziellem Training der Atemmuskeln, insbesondere in Kombination mit allgemeinem körperlichen Training	B
Besserung von psychischen Störungen Förderung durch psychosoziale Intervention	C

Auswahl der Patienten

Wesentlich für den Erfolg der pneumologischen Rehabilitation ist der motivierte Patient. Sinnvoll sind Rehabilitationsprogramme für COPD-Patienten der Schweregrade I–III, auch für Raucher, insbesondere dann, wenn sie an Entwöhnungsprogrammen teilnehmen.

Erfahrungsgemäß nehmen Raucher seltener als Nichtraucher das komplette Angebot eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms in Anspruch [193].

Organisation der pneumologischen Rehabilitation

In enger Abstimmung zwischen Patient, Hausarzt und Pneumologen kann eine effektive ambulante Rehabilitation wohnortnah, z.B. nach Akutbehandlungen, durchgeführt oder einer stationären Rehabilitation sowohl vor- als auch nachgeschaltet werden.

Ein flächendeckendes Angebot der ambulanten pneumologischen Rehabilitation für COPD-Patienten liegt in Deutschland nicht vor.

Voraussetzung für die Einleitung einer stationären Rehabilitationsmaßnahme sind ein Antrag des Patienten sowie ein Attest des behandelnden Arztes. Die stationäre Rehabilitation wird nach Abstimmung zwischen Patient, Hausarzt, Pneumologen und Akutklinik oder Lungenfachklinik eingeleitet. Sie ist insbesondere bei unzureichender Besserung nach ambulanter Behandlung, vor und nach Durchführung einer ambulanten Rehabilitation oder nach einer Krankenhausbehandlung als Anschlussrehabilitation zu erwägen. Zur Aufrechterhaltung dauerhafter Effekte können stationäre Rehabilitationen, die in Deutschland die größte Gewähr für eine multimodale, vollständige Rehabilitation bieten, auch wiederholt werden.

Auch zur Aufrechterhaltung der Effekte umfassender stationärer Rehabilitationsprogramme ist eine nachgeschaltete, ambulante wohnortnahe Rehabilitation mit Teilkomponenten wie etwa der Bewegungstherapie im Rahmen ambulanter Lungensportgruppen, verbunden mit Elementen der Patientenschulung, sinnvoll [194,195] (Evidenzgrad D). Positive Effekte bei COPD-Patienten sind sowohl für stationäre (Evidenzgrad A) als auch für ambulante (Evidenzgrad A) Rehabilitationsprogramme dokumentiert [196–200].

Komponenten der pneumologischen Rehabilitation

Die Inhalte der pulmonalen Rehabilitation variieren in Abhängigkeit von den bei ambulanten bzw. stationären Programmen vorhandenen Möglichkeiten. Hauptinhalte einer intensiven Rehabilitation sind körperliches Training, Schulung, Physiotherapie und Ernährungsberatung.

Körperliches Training

Positive Effekte werden insbesondere bei Trainingsprogrammen mit einer Dauer von 4–10 Wochen und einer hohen Trainingsintensität nahe der anaeroben Schwelle erzielt [200]. Wesentlich ist die Fortsetzung der Bewegungstherapie nach Beendigung intensiver stationärer Rehabilitationsprogramme im ambulanten Bereich, etwa durch Heimtraining (Treppensteigen, Gehtraining) in Verbindung mit der Teilnahme an ambulanten Lungensportgruppen. Das Trainingsprogramm sowie die Überwachung des körperlichen Trainings bei COPD-Patienten sollten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gesteuert werden [199].

Eine Bewegungstherapie mit symptomlimitiertem Gehen über mindestens 20 Minuten am Tage kann als einfache, von organisatorischen Voraussetzungen unabhängige Möglichkeit eines Trainings empfohlen werden (Evidenzgrad D).

Isolierte Programme zum Training der Arm- oder Beinmuskulatur können bei Patienten, die ein allgemeines körperliches Training wegen erheblicher Begleitkrankheiten nicht durchführen können, hilfreich sein [200,201]. Mit derartigen Trainingsprogrammen isolierter Muskelgruppen kann deren Kraft verbessert werden. Es liegen jedoch keine Belege dafür vor, dass ein Krafttraining der Arme zu einer verbesserten allgemeinen Belastbarkeit oder einer höheren Lebensqualität führt [201]. Ein isoliertes Training der Inspirationsmuskeln durch Atmung über Widerstände unter Kontrolle der Atemstromstärke kann zu einer Steigerung von Atemmuskelfkraft, Ausdauer und der allgemeinen Leistungsfähigkeit führen ([202], Evidenzgrad B).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Besserung der körperlichen Belastbarkeit und des Gesundheitszustandes nach einer einzigen Rehabilitationsmaßnahme über mehr als ein Jahr aufrecht erhalten werden kann [199,203,204].

Voraussetzung ist die häusliche oder wohnortnahe Fortsetzung des körperlichen Trainings (Evidenzgrad B). Um dies zu gewährleisten, ist ein wohnortnahes ambulantes Rehabilitationsangebot, verbunden mit häuslichem Training, z.B. im Rahmen ambulanter Lungensportgruppen, sinnvoll [200].

Kosten und Nutzen der pneumologischen Rehabilitation

Exakte Aussagen zur Kosten-Nutzen-Relation pulmonaler Rehabilitationsprogramme bei COPD-Patienten können nicht gemacht werden. Einige Untersuchungen zeigen, dass die Teilnahme an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen zu Kostenersparnis durch eine geringere Zahl von Hospitalisationen führte [205].

Langzeit-Sauerstofftherapie (LOT)

Die Langzeitbehandlung mit Sauerstoff ist bei Patienten mit chronischer Hypoxämie im Stadium III der COPD nach den internationalen Empfehlungen [2–7] sowie den Leitlinien zur Langzeit-Sauerstoff-Therapie der DGP [206] indiziert (Evidenzgrad A).

Primäre Ziele sind eine Anhebung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Werte über 60 mm Hg, die eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes ermöglicht sowie eine Entlastung der Atemmuskulatur durch einen bei Sauerstoffzufuhr verminderten Bedarf an Ventilation. Die Langzeitsauerstofftherapie (LOT) führt zu einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz infolge COPD bei Anwendung über 16–24 Stunden pro Tag [207,208] (Evidenzgrad A).

Weitere Effekte sind eine Verringerung der Progression der pulmonalen Hypertonie bei COPD [209] sowie positive Auswirkungen auf Hämatokrit, Belastbarkeit [210], Atemmechanik und neuropsychologische Parameter [211]. Die Aufrechterhaltung von Kraft und Funktion der Muskulatur kann durch die Sauerstoffgabe bei körperlicher Belastung für Patienten mit Belastungshypoxämie gefördert werden. Die positiven Effekte der LOT sind umso ausgeprägter, je länger die tägliche Sauerstoffinsufflation appliziert wird (Evidenzgrad A).

Bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz ist die Indikation für die Langzeit-Sauerstofftherapie gegeben, wenn in der stabilen Phase der Erkrankung nach Optimierung der Pharmakotherapie folgende Entscheidungskriterien erfüllt sind:

1. $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg mit und ohne Hyperkapnie.
2. PaO_2 -Werte zwischen 56 mm Hg und 60 mm Hg bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, peripheren Ödemen als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz oder Polyglobulie (Hämatokrit $> 55\%$).

Die Entscheidung zur LOT kann anhand der am Tage gemessenen PaO_2 -Werte gefällt werden. In die Entscheidung sollten auch Messungen während des Treppensteigens oder eines Gehtestes einfließen, da die Sauerstofftherapie zur Erleichterung der schweren Dyspnoe bei körperlicher Belastung im Fall einer dann auftretenden Hypoxämie hilfreich ist und über tragbare Systeme mit Einstellung höherer O_2 -Flussraten unter Belastung genutzt werden kann.

Ein begrenzter Anstieg des PaCO_2 auf ≤ 60 –70 mm Hg unter Inhalation von Sauerstoff ist keine Kontraindikation gegen die Langzeit-Sauerstofftherapie, sofern die Werte nicht stetig ansteigen. Primär hyperkapnische Patienten zeigen sogar bessere Effekte unter der Langzeit-Sauerstoff-Therapie bezüglich Reduktion von Morbidität und Mortalität als chronisch hypoxämische Patienten ohne Hyperkapnie [206] (Evidenzgrad A).

Vorschläge zur Auswahl der Sauerstoffapplikationssysteme (Konzentrator, Flüssigsauerstoff, Sauerstoffdruckflasche) sowie die Modalitäten der Verordnung sind den Leitlinien zur Langzeit-Sauerstoff-Therapie [206] zu entnehmen, ebenso Angaben zur Auswahl geeigneter Patienten und Hinweise für die Durchführung von Verlaufskontrollen.

Von den verfügbaren Systemen hat sich der Sauerstoff-Konzentrator gegenüber Sauerstoff-Flaschen und Flüssigsauerstoff-Systemen als preisgünstigstes System erwiesen [211–213]. Unter Berücksichtigung der Stromkosten und der fallenden Preise für Flüssigsauerstoff-Systeme sind Änderungen der Preisrelationen in Zukunft zu erwarten.

Bei der Verordnung muss die vom Arzt getroffene Wahl des Applikationssystems – O_2 -Konzentrator für wenig bewegliche Patienten, Flüssigsauerstoffsysteme für Patienten mit guter Mobilität – gegenüber dem Kostenträger begründet werden. Die Langzeitnutzung durch die Patienten ist zu überprüfen.

Heimbeatmung

Bei Patienten mit COPD ist die Atemmuskulatur durch die Erhöhung der Atemarbeit schon bei Ruheatmung vermehrt beansprucht infolge:

- einer Atemwegsobstruktion
- einer erhöhten Ventilation zur Kompensation der emphysembedingten Gasaustauschstörung
- ungünstiger geometrischer Verhältnisse für die Kraftentfaltung der Atemmuskeln (Zwerchfelltieflage)

Dem erhöhten Bedarf an Leistung der Atemmuskeln steht eine Verminderung ihrer Leistungsfähigkeit infolge Lungenüberblähung, einer kortisonbedingten Muskeldystrophie [128,129] und bei kachektischen Patienten infolge einer verminderten Energiezufuhr [214] gegenüber.

Führt die chronische Überlastung der Atemmuskulatur zur Atemmuskelermüdung, so ist die Heimbeatmung zu erwägen. Bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz wird die Indikation zur intermittierenden nichtinvasiven Beatmung als Heimbeatmung dann gestellt, wenn alle konservativen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und der Patient weiterhin hyperkapnisch ist [215].

Bei arterieller Hypoxämie mit leichter Hyperkapnie ($\text{paCO}_2 \leq 50$ mm Hg) wird zunächst eine Langzeitsauerstofftherapie durchgeführt, die über eine Abnahme des Atemminutenvolumens die Atemmuskulatur entlastet. Bei fortbestehender schwerer Symptomatik, insbesondere Ruhedyspnoe, massiv eingeschränkter Belastbarkeit, Konzentrationsstörungen und Beeinträchtigung der Vigilanz und PaCO_2 -Werten über 50 mm Hg trotz der bisher durchgeführten Therapie sollte auf die intermittierende Selbstbeatmung zurückgegriffen werden (Evidenzgrad D). Die Beatmung sollte nichtinvasiv über Nasen- oder Mund-Nasen-Masken erfolgen.

Die Einleitung der nichtinvasiven Beatmung sowie die Einstellung finden in entsprechend spezialisierten Krankenhausabteilungen statt.

Zur möglichst kompletten Entlastung der überlasteten Atemmuskulatur wird eine kontrollierte Beatmung vorgezogen, wobei unter Beatmung normale bis leicht erniedrigte PaCO_2 -Werte anzustreben sind. Teilentlastende Beatmungsformen haben den Vorteil der häufig besseren Akzeptanz bzw. leichteren Adaptation. Sie führen aber nur zu einer inkompletten Entlastung der Atemmuskulatur und damit nur zu einem geringen Erholungseffekt. Sie können nur in leichteren Fällen angewandt werden.

Die Beatmungsdauer, die in der Regel bei 8–14 Stunden pro Tag liegt, muss individuell nach Symptomatik, arteriellen Blutgasen und Inspirationsdrücken ermittelt werden. Anzustreben ist ein nahezu normaler PaCO_2 bei Spontanatmung, der bei guten Erholungseffekten der Atemmuskeln erreicht wird. Empfehlenswert ist eine nächtliche Beatmung, damit am Tage möglichst viel beatmungsfreie Zeit verfügbar ist.

Die Ergebnisse der Heimbeatmung bei COPD weisen eine gegenüber neuromuskulären Erkrankungen, Skoliose bzw. posttuberkulösen Syndromen relativ schlechte Prognose mit einer 5-Jahresletalität von etwa 50–60% auf [216]. Zusammen mit der Langzeit- O_2 -Therapie kann die nichtinvasive Beatmung zu einer deutlichen Besserung der arteriellen Blutgase am Tage, der Effizienz des Nachtschlafs und der Lebensqualität führen [217] (Evidenzgrad B). Aufgrund der vorliegenden Daten kann die nichtinvasive Beatmung für den Einsatz bei Patienten mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz infolge COPD noch nicht generell empfohlen werden. Bei Subgruppen von Patienten, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Hyperkapnie am Tage, sollte sie zum Einsatz kommen [218].

Operative Therapieverfahren

Bullektomie

Bei großen Bullae, die mehr als $\frac{1}{3}$ eines Lungenflügels einnehmen und das benachbarte Gewebe komprimieren, kann die Bullektomie zu einer Besserung der Lungenfunktion und Abnahme der Dyspnoe führen [219] (Evidenzgrad B). Gelegentlich kann die Indikation auch bei Hämoptysen oder rezidivierenden Infektionen gestellt werden.

Vor der Entscheidung zur Bullektomie sollten eine Bronchoskopie, ein Computertomogramm des Thorax (HR-CT), Lungenfunktionstests unter Einschluss der arteriellen Blutgase, die Messung der CO-Diffusionskapazität, die Bestimmung der funktionellen Residualkapazität mittels Helium-Methode und ein Perfusions-szintigramm der Lunge durchgeführt werden.

Gute Ergebnisse des chirurgischen Eingriffs sind bei normaler oder nur gering reduzierter Diffusionskapazität und dem Fehlen einer signifikanten Hypoxämie zu erwarten [220].

Die Bullektomie kann, im Rahmen einer videoassistierten oder offenen Thorakotomie, bei beidseitigen Bullae mittels Sternotomie erfolgen. Bei schwerem, generalisiertem Lungenemphysem ist dieser Eingriff nicht indiziert.

Lungenvolumenreduktion

Das auf Brantigan [221] zurückgehende, von Cooper [222] weiterentwickelte Konzept der operativen Lungenvolumenreduktion (LVR) beim fortgeschrittenen Lungenemphysem beinhaltet

die Resektion von 20–30% des Lungengewebes in stark emphysematös veränderten Lungenarealen mit dem Ziel, die Lungenüberblähung zu reduzieren, die Dyspnoe zu lindern und die Lungenfunktion zu bessern [223]. Vor Abschluss laufender Studien zur Prüfung von Effektivität, Prognose und Kosten-Nutzen-Relation ist die LVR gegenwärtig noch als experimentelle palliative chirurgische Maßnahme zu betrachten [224]. Der Erfolg der LVR hängt insbesondere von der Anwendung strikter Ein- und Ausschlusskriterien, der Einhaltung eines optimierten prä- und postoperativen Rehabilitationsprogramms und der Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens ab.

Wichtigste Einschlusskriterien [223,224] sind:

1. schweres Lungenemphysem ohne Hinweise auf eitriges Bronchitis oder Bronchiektasen
2. heterogene Destruktion des Lungengewebes mit Zielzonen möglichst in den Oberlappen und weitgehend normalem Gewebe in der Umgebung
3. schwere Lungenüberblähung mit Zwerchfelltieftand und reduziertem Wirkungsgrad der Atempumpe.

Ein Verzicht auf Tabakrauchen seit mindestens 3 Monaten und ein FEV_1 -Wert $< 1,2\text{ l}$ bzw. zwischen 20 und 40% des Sollwertes sind zu fordern.

Ausschlusskriterien sind:

1. CO-Diffusionskapazität $< 20\%$ des Sollwertes ([225], Evidenzgrad A)
2. $\text{FEV}_1 < 20\%$ des Sollwertes
3. persistierende respiratorische Globalinsuffizienz ($\text{PaCO}_2 > 50\text{ mm Hg}$)
4. pulmonale Hypertonie mit Mitteldruckwerten $> 35\text{ mm Hg}$ unter Ruhebedingungen
5. homogene Verteilung des Emphysems im HR-CT
6. homozygoter Alpha-1-PI-Mangel [226]
7. schwere Schädigung durch die Einnahme von Glukokortikoiden
8. bedeutsame Komorbidität, z.B. koronare Herzkrankheit bzw. schwere linksventrikuläre Funktionsstörung, Krebsleiden

Eine Ausnahme von dieser Regel bildet lediglich das periphere Bronchialkarzinom in einer ausgedehnten Zielzone.

Perfusions-szintigramm und HR-CT sind zur Zeit die aussagekräftigsten Methoden, um den Schweregrad und die Verteilung des Lungenemphysems sowie die Zielzonen der LVR präoperativ verlässlich zu beurteilen [227].

Ziel der präoperativen Rehabilitation ist die Ausschöpfung aller medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen, um nur diejenigen Patienten zu operieren, die nach Therapieoptimierung nicht ausreichend gebessert (z.B. 6-Minuten-Gehstrecke $< 500\text{ m}$) oder zu stark limitiert (z.B. 6-Minuten-Gehstrecke $< 150\text{ m}$, Atemfrequenz in Ruhe $> 20/\text{min}$) sind [223].

Die besten funktionellen Ergebnisse werden mit der bilateralen Lungenvolumenreduktion über eine Sternotomie oder bilaterale Thorakotomie bzw. mittels beidseitiger videoassistierter Thorakotomie (VATC) erzielt [222,223,228–231].

Im Vergleich zu einer optimierten konservativen Therapie führt die LVR bei geeigneter Indikationsstellung zu einer Besserung der FEV₁, der Gehstrecke und der Lebensqualität (Evidenzgrad B) [223]. Die funktionellen Ergebnisse in der Frühphase nach einseitiger LVR sind deutlich ungünstiger als bei den bilateralen Verfahren. Eine einseitige LVR kann dann indiziert sein, wenn das Lungenemphysem im Wesentlichen einen Lungenflügel betrifft, falls dieser ausgedehnte Zielzonen aufweist und expiratorisch eine Mediastinalverlagerung zur Gegenseite stattfindet, wobei der kontralaterale Lungenflügel weitgehend intakt ist.

Gründe für ungünstige Verläufe sind insbesondere das diffuse Emphysem, überwiegend basale Zielzonen, beispielsweise beim Alpha-1-Pi-Mangel emphysem [226], postoperative Komplikation wie Pneumonie und Pneumothorax, ferner rezidivierende Atemwegsinfekte und fortgesetztes Zigarettenrauchen. Nach erfolgter LVR ist bei progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion eine Lungentransplantation möglich (Evidenzgrad B) [232].

Lungentransplantation

Für Patienten mit schwerem Lungenemphysem steht als Ultima Ratio die Lungentransplantation (LTx) zur Verfügung. Dabei muss zwischen der einseitigen (SLT = single lung transplantation) und beidseitigen LTx (BLT: bilateral lung transplantation) unterschieden werden.

Die einseitige Transplantation kommt nur für Patienten mit COPD infrage, bei denen sich keine Bronchiektasen finden [233]. Bei geeigneter Auswahl der Patienten können primär die Lebensqualität und Belastbarkeit, nicht jedoch die statistische Lebenserwartung der Patienten verbessert werden [234–237]. Die mittlere 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 60% [235–237].

Funktionsanalytische Einschlusskriterien [238] für eine Lungentransplantation sind eine FEV₁ < 20–25% des Sollwertes, ein arterieller Sauerstoffpartialdruck in Ruhe bei Raumluftatmung < 55 mmHg, eine persistierende Hyperkapnie mit PaCO₂-Werten > 55 mmHg, eine rasche Verschlechterung der FEV₁ und eine Häufung schwerer Exazerbationen sowie von Hospitalisationen mit rascher Verschlechterung der Lebensqualität.

Ausschlusskriterien [238] sind ein Alter von mehr als 65 Jahren, schwere Funktionsstörungen anderer Organe, eine stark eingeschränkte Kreatinin-Clearance von < 50 mg/ml/min, HIV-Infektion, maligne Tumoren, der Nachweis von Hbs-Antigen bzw. einer Hepatitis-C mit histologisch nachgewiesener Lebererkrankung.

Zu den relativen Kontraindikationen gehören ein schlechter Ernährungszustand mit einem BMI < 18 kg/m², Systemerkrankungen, etwa Kollagenosen, eine symptomatische Osteoporose, schwere Kyphoskoliosen, Suchterkrankungen, erhebliche psychosoziale Probleme bzw. die Beatmungspflichtigkeit des Patienten.

Beim Lungenemphysem wird die Entscheidung zur ein- oder beidseitigen LTx meist anhand der Verfügbarkeit von Donorlungen und individueller Kriterien des transplantierenden Zentrums getroffen. Die einseitige LTx ist schneller und generell einfacher

durchführbar und mit einer geringeren perioperativen Komplikationsrate verbunden und daher für ältere Patienten oder Hochrisikopatienten von Vorteil.

Andererseits kann die fortschreitende Überblähung der verbliebenen Emphysem-lunge die Funktion des Transplantates hochgradig beeinträchtigen, insbesondere wenn Transplantatkomplikationen auftreten.

Die beidseitige LTx kommt daher vor allem bei ausgedehnten bullösen Lungenveränderungen oder gleichzeitig nachzuweisenden Bronchiektasen oder chronischer Besiedlung der Atemwege mit Problemkeimen in Betracht [239].

Limitiert wird die Lungentransplantation durch die geringe Zahl infrage kommender Spender. Eine immunsuppressive Therapie ist während oder direkt nach dem chirurgischen Eingriff einzuleiten und lebenslang fortzusetzen.

Die LVR kann bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem als lebensrettende therapeutische Intervention während der Wartezeit auf die LTx (Bridging) genutzt werden [230] oder den Funktionszustand von schwer eingeschränkten Patienten verbessern, bei denen es nach einseitiger LTx zu einer fortschreitenden Überblähung der nativen Lunge gekommen ist [241,243].

Management akuter Exazerbationen

Leitsätze

1. Akute Verschlechterungen des Befindens mit Zunahme von Husten, Auswurf und/oder Atemnot im Rahmen einer Exazerbation bedürfen einer zusätzlichen medikamentösen Therapie. Hauptursachen sind Bronchialinfekte (Evidenzgrad B).
2. Medikamente der Wahl (Evidenzgrad A) sind inhalative Bronchodilatoren, insbesondere Beta-2-Agonisten und/oder Anticholinergika und systemisch applizierte Glukokortikoide, ferner Theophyllin.
3. COPD-Patienten mit Exazerbationen und den klinischen Zeichen eines bakteriellen Atemwegsinfektes können von einer Behandlung mit Antibiotika profitieren ([244], Evidenzgrad B).
4. Bei Patienten mit akuter respiratorischer Partialinsuffizienz ist die Sauerstoffgabe indiziert, bei respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie im Rahmen der akuten Exazerbation der Einsatz der nichtinvasiven Beatmung mit positivem Druck (NIPPV) (Evidenzgrad A).

Akute Verschlechterungen treten bei COPD-Patienten häufig auf [245–247]. Über die Prognose akuter Exazerbationen in Abhängigkeit vom Schweregrad liegen unterschiedliche Daten vor. Während ca. 50% der meist leichten Exazerbationen ohne ärztlichen Kontakt von den betroffenen Patienten selbst bewältigt werden [37], liegt die Krankenhaussterblichkeit von COPD-Patienten mit schweren Exazerbationen zwischen 3% und 10% [248–252]. Noch schlechter ist die Prognose bei Aufnahme auf die Intensivstation. Die Sterblichkeit erreicht etwa 40% innerhalb eines Jahres [249–252] und bei Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren sogar bis zu 59% [252].

Die Exazerbation kann als akute Verschlechterung der COPD definiert werden, die eine Änderung des Managements notwendig macht. Häufigste Ursachen der Exazerbationen sind virale und/oder bakterielle Atemwegsinfektionen [253–255].

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Pneumonien, Herzinsuffizienz, Pneumothorax, Pleuraergüsse, Lungenembolie, Arrhythmien oder ein Thoraxtrauma.

Diagnostik

Leitsymptom der akuten Exazerbation ist zunehmende Atemnot, häufig vergesellschaftet mit vermehrtem Husten, Zunahme von Menge und Viskosität des Sputums und/oder gelb-grüner Verfärbung des Auswurfs, Engegefühl im Brustraum und gelegentlich Fieber. Unspezifische Zeichen wie Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma, Schlafstörungen, leichtere Ermüdbarkeit und Depressionen können hinzutreten.

Für eine schwere akute Exazerbation sprechen eine neu aufgetretene oder progrediente zentrale Zyanose, periphere Ödeme, der Einsatz der sogenannten „Atemhilfsmuskulatur“ bei der Inspiration sowie eine hämodynamische Instabilität. Für die Einschätzung der Gefährdung des Patienten durch die Exazerbation wesentlich sind Kenntnisse über den Zustand des Patienten vor der Exazerbation, über Häufigkeit und Schweregrad früher durchgemachter Exazerbationen, über die bisherige Therapie und die Komorbidität. Wichtigstes diagnostisches Verfahren ist die arterielle Blutgasanalyse, die eine Einschätzung des Schweregrades und der Dauer der respiratorischen Insuffizienz sowie anhand des zusätzlich bestimmten Säure-Basen-Haushaltes auch der Gefährdung des Patienten erlaubt. Eine respiratorische Insuffizienz liegt bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von weniger als 60 mm Hg bzw. einer O₂-Sättigung von weniger als 90% bei Atmung von Raumluft vor. Im Falle einer respiratorischen Globalinsuffizienz bei Sauerstoffpartialdrücken von < 50 mm Hg, CO₂-Partialdrücken > 70 mm Hg und pH-Werten < 7,30 muss von einer lebensbedrohlichen Situation mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung ausgegangen werden [256].

Kenngroßen der ventilatorischen Lungenfunktion sind im Rahmen einer akuten Exazerbation insbesondere bei älteren Patienten häufig nicht korrekt zu bestimmen.

Anhaltspunkte für eine schwere Exazerbation bieten Peak-Flow-Werte unter 100 l/min und eine FEV₁ < 1 l [257–259]. Wichtiger als die Absolutwerte sind akute Verschlechterungen wesentlicher Kenngrößen der Atemwegsobstruktion.

Zur Labordiagnostik gehören: BSG, BB, CRP, Elektrolyte, Kreatinin und Blutzucker.

Eine Gramfärbung des Sputums sowie eine Kultur können insbesondere der Identifizierung des relevanten Erregers dienen und eine gezielte antibiotische Therapie ermöglichen.

In unkomplizierten Fällen mit leichter Obstruktion, kurzer Anamnese und < 3 Exazerbationen pro Jahr ist eine mikrobiologische Sputumdiagnostik entbehrlich. Häufigste bakterielle Erreger von Exazerbationen sind *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *B. catarrhalis*.

Zur differenzialdiagnostischen Abklärung akuter Atemnot sind eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane, möglichst in 2 Ebenen, sowie ein EKG sinnvoll. Bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie können je nach Schweregrad und den lokalen Möglichkeiten das Spiral-CT, die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, die Echokardiographie, eine Angiographie bzw. der D-Dimer-Test herangezogen werden.

Lässt sich bei einer Exazerbation der Verdacht auf eine Lungenembolie nicht ausräumen, sollte der Patient sowohl bezüglich seiner Exazerbation als auch der vermuteten Lungenembolie behandelt werden.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Grunderkrankung, den Folgen der akuten Exazerbation und der Komorbidität kommen sowohl eine ambulante als auch eine stationäre Behandlung in Betracht. Kriterien für die Krankenhauseinweisung sowie für die Aufnahme auf die Intensivstation sind Tab. 9 zu entnehmen. Respiratorische Azidose, eine notwendige Beatmung und eine bedeutsame Komorbidität sind Prädiktoren einer ungünstigen Prognose [248].

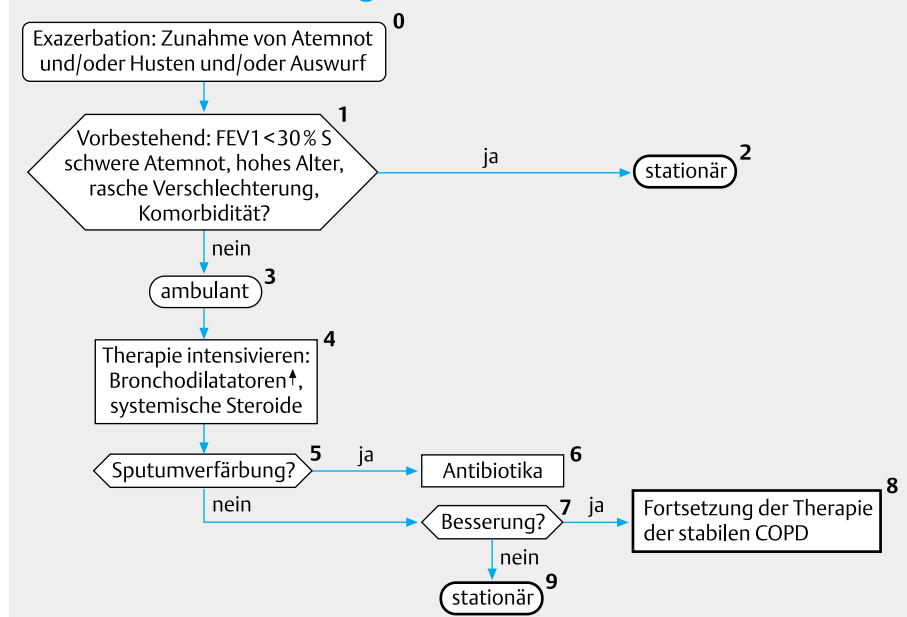
Tab. 9 Kriterien zur stationären und intensivmedizinischen Behandlung bei COPD-Exazerbationen	
stationäre Behandlung	Aufnahme auf die Intensivstation
schwere Atemnot	– schwere Atemnot mit fehlendem Ansprechen auf die initiale Notfalltherapie
schlechter Allgemeinzustand	– komatöser Zustand
rasche Progression der Symptomatik	– persistierende arterielle Hypoxämie (PaO ₂ < 50 mm Hg) trotz O ₂ -Gabe und/oder schwere oder progrediente Hyperkapnie (paCO ₂ > 70 mm Hg) und/oder schwere/zunehmende respiratorische Azidose (pH < 7,30) trotz nichtinvasiver Beatmung mit positivem Druck (NIPPV)
Bewusstseinstrübung	
Auftreten/Zunahme von Ödemen und/oder einer zentralen Zyanose	
Schweregrad III	
fehlendes Ansprechen auf die initiale Therapie	
unklare Diagnose	
neu aufgetretene Arrhythmien	
bedeutsame Komorbidität	
höheres Lebensalter	
unzureichende häusliche Betreuung	

Therapie der Exazerbation

Das Management der akuten Exazerbationen (Abb. 4) sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Exazerbation und der Beeinträchtigung des Patienten ambulant oder stationär durchgeführt werden. Tab. 10 enthält eine Zuordnung der medikamentösen und apparativen Therapieoptionen zu drei anhand klinischer Kriterien festgelegter Schweregrade der Exazerbation.

Ambulantes Management der Exazerbation der COPD

Abb. 4 Ambulantes Management der Exazerbation der COPD.



Tab. 10 Schweregradorientierte Behandlung der Exazerbation der COPD

Schweregrad	Kennzeichen	Therapie
↑ schwergradig	Bewusstseinstörung Tachykardie/-pnoe Zyanose (neu/progredient) Ödeme	± Ther.: Komplikationen ± NIV ± O ₂ ± Theophyllin
mittelgradig	Atemnot ↑/Husten ↑ + Verschlechterung der Lungenfunktion	evtl. + Theophyllin + system. Steroide
leichtgradig	leichte subj. Verschlechterung ± Verschlechterung der Lungenfunktion	Anticholinergika u/o Beta-2-Sympathomimetika
alle Schweregrade		Nikotinverzicht Antibiotika bei purulentem Sputum Therapie der Komorbidität

Die leichtgradige Exazerbation ist durch eine leichte subjektive Beeinträchtigung mit oder ohne leichte Verschlechterung der Lungenfunktion mit einer Abnahme der FEV₁ von maximal 20% des Ausgangswertes vor Beginn der Exazerbation gekennzeichnet. Patienten mit leichtgradiger Exazerbation können ambulant behandelt werden. Als medikamentöse Therapieoptionen stehen in erster Linie Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika zur Verfügung, wobei für die langwirksamen Substanzen beider Medikamentengruppen noch keine Evidenz für den Therapieeinsatz zur Bewältigung der Exazerbation vorliegt.

Die mittelgradige Exazerbation ist durch eine stärkere Verschlechterung des Befindens mit zunehmender Atemnot und/oder Husten gekennzeichnet sowie durch eine messbare Einschränkung der Lungenfunktion.

Zusätzlich zu Anticholinergika und/oder Beta-2-Sympathomimetika können systemische Steroide (Evidenzgrad A) und bei fehlender Besserung auch Theophyllin eingesetzt werden. Auch die mittelgradige Exazerbation kann überwiegend ambulant behandelt werden.

Kennzeichen der schweren Exazerbation sind das Auftreten von Ödemen, eine neu aufgetretene oder progrediente Zyanose, Bewusstseinstörungen bis zu komatösen Zuständen sowie das Auftreten von Tachykardien, Arrhythmien und Tachypnoe. Die schwere Exazerbation sollte stationär behandelt werden. Als Therapieoptionen stehen neben Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika, systemischen Steroiden und Theophyllin die Behandlung mit Sauerstoff, die nichtinvasive Beatmung sowie die Therapie der Komplikationen zur Verfügung.

Die Therapie aller Schweregrade sollte den Verzicht auf Tabakkonsum, den Einsatz von Antibiotika bei purulentem Sputum und die Behandlung der Komorbidität einschließen.

Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren

Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (initial 100–200 µg eines Dosier-Aerosols bzw. Pulverinhalators) sind die bevorzugten Bronchodilatoren in der Therapie der akuten Exazerbation der COPD [2,3,5] (Evidenzgrad A). Bei unzureichender Besserung können zusätzlich Anticholinergika höher dosiert verabreicht werden mit initial 250–500 µg, z.B. über Vernebler, schließlich Theophyllin i.v. mit einer Initialdosis von 200 mg oder einer kontinuierlichen Infusion mit 0,5 mg/kg/Stunde. Der Stellenwert der Theophyllintherapie ist umstritten [260–264]. Einige Studien zeigen eine Verschlechterung des Gasaustausches und der arteriellen Hypoxämie bei Besserung von Obstruktion und Lungenüberblähung [261,262]. Um unerwünschte Effekte des Theophyllins zu vermeiden, sind die Theophyllin-Serumspiegel engmaschig zu kontrollieren [263,264].

Antibiotika

Antibiotika sind nur bei Exazerbationen infolge eines bakteriellen Atemwegsinfektes wirksam. Bakterielle Exazerbationen sind neben einer Zunahme von Dyspnoe, Husten und Sputummenge durch das Auftreten eines purulenten Sputums [244,253] charakterisiert. Für die kalkulierte Antibiose eines purulenten Schubs der Bronchitis kommen in Abhängigkeit von der lokalen Resistenzlage in erster Linie Aminopenicilline (ggf. plus Beta-lactamase-Inhibitoren), Oralcephalosporine oder Makrolide in Betracht [58]. In unkomplizierten Fällen können auch Tetracycline eingesetzt werden [58]. Bei fehlendem Ansprechen kann auch der Einsatz von Fluorchinolonen der Gruppe IV oder von Ketoliden erwogen werden.

Der Effekt der Therapie kann anhand der Entfärbung des Sputums kontrolliert werden. Die Dauer der Antibiotikatherapie einer akuten bakteriellen Exazerbation liegt in der Regel bei 5–10 Tagen. Bei Misserfolg der Behandlung ist die Medikation abzusetzen und nach einer Behandlungspause von 2–3 Tagen eine mikrobiologische Diagnostik durchzuführen.

Bei jährlich mehrfach rezidivierenden Exazerbationen ist insbesondere bei Patienten mit Schweregrad III häufiger mit Problemkeimen – Pseudomonas und gramnegative Enterobakterien – zu rechnen. Die kalkulierte antibiotische Therapie sollte diese Keime primär berücksichtigen [265], in schweren Fällen intravenös eingeleitet und ggf. als Sequenztherapie oral über insgesamt etwa 10 Tage fortgesetzt werden.

Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppen 3 A oder 3 B, Acylaminopenicillin/Betalactamasehemmer, Fluorchinolone der Gruppen 2 oder 3 oder Carbapeneme [266].

Glukokortikoide

Glukokortikoide können oral oder intravenös zusätzlich zur Gabe von Bronchodilatoren eingesetzt werden, insbesondere bei einer Einschränkung der FEV_1 < 50% des Sollwertes im Rahmen einer Exazerbation. Sie verkürzen die Genesungszeit und führen zu einer rascheren Besserung der Lungenfunktion [267–269], (Evidenzgrad A). Eine Dosis von 20–40 mg Prednisolonäquivalent über 10–14 Tage wird empfohlen (Evidenzgrad C [267,268]). Eine längere Behandlungsdauer führt nicht zu einer höheren Effizienz, erhöht aber das Risiko von unerwünschten Effekten [269].

Falls im Rahmen der ambulanten Therapie eine Wiederherstellung des Ausgangszustandes vor der Exazerbation nicht gelingt bzw. die Exazerbation progredient verläuft oder weitere Maßnahmen wie O_2 -Gabe bzw. eine nicht invasive Beatmung erforderlich werden, ist eine stationäre Einweisung notwendig, die primär dann erfolgen sollte, wenn die Kriterien in Tab. 9 erfüllt sind.

Zusätzliche Maßnahmen bei der Behandlung akuter Exazerbationen im Krankenhaus

Im Krankenhaus wird der Schweregrad der Exazerbation anhand der Symptome, der arteriellen Blutgase und des Röntgenbildes der Thoraxorgane bestimmt. Zusätzlich müssen die Suche nach den Ursachen der Exazerbation und die Diagnostik etwaiger Be-

gleitkrankheiten unter Einschluss von EKG-Registrierung und Laborstatus rasch erfolgen.

Bei respiratorischer Insuffizienz ist die Sauerstoffgabe über eine Nasensonde bzw. Atemmaske sofort einzuleiten (Abb. 5). Falls die in Tab. 9 genannten Kriterien zutreffen, sollte der Patient auf die Intensivstation verlegt werden.

Ziel der Sauerstofftherapie ist eine adäquate Oxygenierung mit arteriellen pO_2 -Werten von mehr als 60 mmHg bzw. einer O_2 -Sättigung von mehr als 90%. Eine Kontrolle zur Beurteilung des Erfolges und zur Überprüfung einer unter O_2 -Gabe auftretenden CO_2 -Retention kann bereits nach 20 Minuten durchgeführt werden und sollte im Verlauf überprüft werden.

Unter stationären Bedingungen mit Kontrolle der Herzfrequenz können kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika höher dosiert und auch intravenös appliziert werden, bei fehlender Besserung mit Anticholinergika und ggf. auch mit Theophyllin kombiniert werden.

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

Die Bedeutung der Physiotherapie bei Patienten mit akuter Exazerbation unter Krankenhausbedingungen ist nicht eindeutig geklärt [270]. Bei großen Sputummengen und lobären Atelektasen sind Lagerungsdrainagen empfehlenswert. Die Sekretelimination kann durch Wärmeapplikation sowie den Einsatz von Hilfsmitteln mit und ohne Oszillationen und nachfolgendem Huffing, ggf. Absaugen, unterstützt werden.

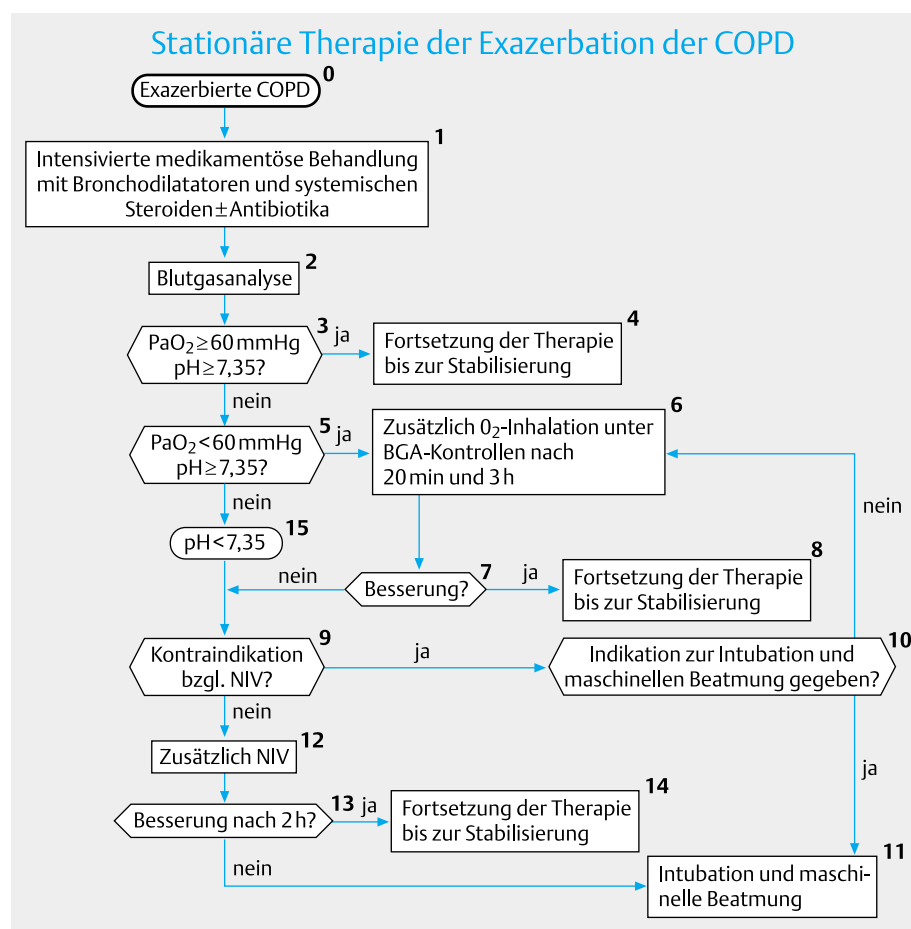
Beatmung

Mit Hilfe einer nichtinvasiven oder invasiven Beatmung können die im Rahmen schwerer Exazerbation häufig überlastete und daher krafterschöpfende Atemmuskulatur [271,272] bis zur Beseitigung der Ursache der Exazerbation entlastet und hierdurch Morbidität und Mortalität reduziert werden. Bei akuten Exazerbationen der COPD kann die Beatmung invasiv über eine orotracheale Intubation im Sinne einer konventionellen invasiven Beatmung erfolgen oder nichtinvasiv über eine Gesichts- oder Nasenmaske.

Nichtinvasive Beatmung mit positivem Druck (NIPPV)

Die nichtinvasive Beatmung mit positivem Druck wurde bei akuter respiratorischer Insuffizienz von COPD-Patienten in den letzten Jahren in zahlreichen unkontrollierten und 5 randomisierten kontrollierten Untersuchungen geprüft [273–277]. Die NIPPV führte zu einer Reduktion der respiratorischen Azidose, einem Abfall des $PaCO_2$ sowie einer Abnahme der Atemnot in den ers-

Abb. 5 Stationäre Therapie der Exazerbation der COPD.



ten 2–4 Stunden nach Beginn der Therapie sowie auch zu einer Senkung der Mortalität [273–275]. Eine Intubation mit invasiver Beatmung konnte häufig verhindert werden und wurde in nur 15–20% der Fälle notwendig [276–278].

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die NIPPV sind in Tab. 11 dargestellt.

Wenn die in Tab. 11 genannten Ausschlusskriterien zutreffen, sollte die Indikation zu einer invasiven Beatmung gestellt werden (Tab. 12).

Invasive Beatmung

Der Nutzen der invasiven Beatmung bei COPD-Patienten im Endstadium ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Patienten ohne wesentliche Komorbidität, mit potenzieller Reversibilität der Ursache der akuten Exazerbation (Infektion) sowie relativ mobile Patienten profitieren am häufigsten von einer derartigen Therapie. An Komplikationen sind die ventilatorassoziierte Pneumonie, ein Barotrauma und Entwöhnungsprobleme zu nennen. Bei COPD-Patienten mit invasiver Beatmung ist mit einer deutlichen Verlängerung des Aufenthaltes auf der Intensivstation zu rechnen. Die Hospitalsterblichkeit der maschinell beatmeten Patienten liegt etwa bei 17–30%.

Bei der Entscheidung zur invasiven Beatmung ist der häufig zuvor festgelegte Wille des Patienten über eine derartige Therapie-maßnahme zu berücksichtigen.

Tab. 11 Ein- und Ausschlusskriterien für die nichtinvasive Beatmung (NIPPV) bei COPD-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
– schwere Atemnot mit Einsatz der „Atemhilfs-Muskulatur“ und paradoxer abdominalen Atmung	– Atemstillstand
– Azidose (pH < 7,35) und Hyperkapnie (mit PaCO ₂ > 50 mm Hg)	– Herz-Kreislauf-Instabilität (Herzinfarkt, kardiogener Schock, Hypotonie, schwere Arrhythmie)
– Atemfrequenz > 25/min	– Bewusstseinstörung (Somnolenz → Koma)
	– fehlende Kooperation des Patienten
	– erhöhte Gefahr von Regurgitation und Aspiration (Schluckstörung, Ileus, GI-Blutung, kürzliche OP im Bereich von Gesicht, Speiseröhre und Oberbauch, Gesichtstrauma, Fehlbildungen im Nasopharynx)
	– visköses Sekret, große Sputummenge

Im Vergleich zur invasiven pressure support ventilation verkürzt die nichtinvasive Beatmung mit positivem Druck (NIPPV) die Entwöhnungszeit, reduziert den Aufenthalt auf der Intensivstation, führt zu einer Reduktion der Häufigkeit nosokomialer Pneumonien und verbessert die Prognose während eines Beobachtungszeitraums von 60 Tagen ([278], Evidenzgrad A).

Tab. 12 Kriterien zur Intubation und invasiven Beatmung bei ventilatorischer Insuffizienz infolge exazerbierter COPD

Hauptkriterien	Nebenkriterien
– Atemstillstand	– Atemfrequenz > 35/min, höher als bei der Aufnahme
– Atempausen mit Bewusstseinsverlust oder Schnappatmung	– pH < 7,30 und Abfall während der Überwachung
– psychomotorische Agitation mit der Notwendigkeit zur Sedierung	– PaO ₂ < 40 mm Hg trotz O ₂ -Gabe und NIPPV
– Herzfrequenz < 50/min	– progrediente Bewusstseins-trübung
– hämodynamische Instabilität mit RR-syst. < 70 mm Hg	
→ Intubation bei Vorliegen eines Hauptkriteriums	
→ nach 1-stündiger Therapie unter Einschluss der NIPPV: Intubation bei Vorliegen von 2 Nebenkriterien. Treten Nebenkriterien beim Aussetzen der NIPPV auf, kann diese weitergeführt werden.	

Management nach der akuten Exazerbation im Krankenhaus

Die Krankenhausverweildauer für eine Exazerbation von COPD-Patienten muss individuell festgelegt werden. Mögliche Entlassungskriterien sind:

- die Fähigkeit des Patienten, auf ebener Strecke zu gehen, wenn dies vor der Exazerbation möglich war; ferner zu essen und zu schlafen ohne häufige Unterbrechungen infolge Dyspnoe.
- Stabilität der Symptomatik und der arteriellen Blutgase über mindestens 24 Stunden.
- die Reduktion der bedarfsorientiert eingesetzten inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika auf weniger als 6 × am Tage.

Vor der Entlassung sollten der Patient und/oder seine Angehörigen den Einsatz der für die Erkrankung notwendigen Medikation kennen, die Inhalationstechniken beherrschen und gegebenenfalls über die weitere Durchführung der Langzeit-Sauerstofftherapie und/oder NIPPV-Therapie informiert sein. Außerdem ist zu prüfen, ob der Patient einer Frührehabilitation im Krankenhaus oder einer stationär durchgeführten Anschlussrehabilitation zuzuleiten ist, um erneuten Exazerbationen mit kostspieligen Krankenhausaufenthalten vorzubeugen.

Die weitere Versorgung muss in Zusammenarbeit mit dem Patienten, seinen Angehörigen, dem Hausarzt und dem Pneumologen gesichert sein. 4–6 Wochen nach der Entlassung sollte eine Überprüfung des Gesundheitszustandes mit Messung der Lungenfunktion, Kontrolle der Inhalationstechnik und der Kenntnisse über die notwendige Behandlung erfolgen.

Außerdem sollte die Meidung von Risikofaktoren, insbesondere der Verzicht des Nikotinkonsums, die Notwendigkeit einer Langzeit-Sauerstofftherapie und/oder einer Heimbeatmung überprüft werden.

Der Patient muss eine korrekte Inhalationstechnik beherrschen sowie die Fähigkeit zur Erkennung einer Exazerbation [279,280] und zur Einleitung von Selbsthilfemaßnahmen (Patientenschulung, Rehabilitation) erwerben.

Exazerbationsprophylaxe

Exazerbationen treten bevorzugt im Winter auf. Der Häufigkeitsgipfel liegt in den ersten 2–3 Monaten eines Jahres. In dieser Zeit sind Krankenhauseinweisungen wegen einer akuten Exazerbation bis zu 6-mal häufiger als in den Sommermonaten. Mit fortschreitendem Schweregrad der COPD nehmen das Exazerbationsrisiko und die Häufigkeit der stationären Behandlungen zu. Prädiktoren für ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko sind die chronische Mukushypersekretion, die chronische respiratorische Globalinsuffizienz, das chronische Cor pulmonale sowie ein hohes Lebensalter in Verbindung mit Multimorbidität [248]. Angesichts der gesteigerten Morbidität, der geminderten Lebensqualität und des erhöhten Mortalitätsrisikos ist – auch aus ökonomischen Gründen – die Prävention der akuten Exazerbation ein wichtiges medizinisches Ziel.

Empfohlene Maßnahmen zur Exazerbationsprophylaxe sind:

1. Raucherentwöhnung (Evidenzgrad A)
2. Meidung von inhalativen Noxen (Arbeitsplatz, Hobby) und Kälte
3. Schutzimpfungen (Influenza, Evidenzgrad A; Pneumokokken, Evidenzgrad D)
4. Inhalative Anticholinergika ([110,111,281], Evidenzgrad A)
5. Mukopharmaka/Antioxidantien (N-Acetylcystein, Ambroxol, Evidenzgrad B)
6. Inhalative Glukokortikoide ([91], Evidenzgrad B)
7. Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika ([282], Evidenzgrad B)
8. Patientenschulung (Evidenzgrad B)

Von dem Rückgang der Bronchitisexazerbationen profitierten vor allem Patienten mit hoher Exazerbationsrate (2 bis 4 und mehr Exazerbationen während des Winterhalbjahres).

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinie im Vergleich zu den Empfehlungen der GOLD-Initiative

Die vorliegende Leitlinie betont in Übereinstimmung mit der GOLD-Publikation [2] den evidenzbasierten hohen Stellenwert der Spirometrie in der Diagnostik der COPD.

Da in Deutschland bei den niedergelassenen Pneumologen sowie in den pneumologisch orientierten Fachabteilungen und Kliniken die Ganzkörperplethysmographie, die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität und die arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung verfügbar sind, wurden diese Verfahren in die Diagnostik der COPD integriert (Abb. 2). Mittels der ganzkörperplethysmographisch ermittelten Kenngrößen des Atemwegswiderstandes (Raw) und der FRC bzw. des ITGV, die weitgehend mitarbeitsunabhängig ermittelt werden können, ist eine weiterführende Differenzierung von Obstruktion und Überblähung möglich, die zur Abklärung der Atemnot wie auch zur Differenzierung zwischen COPD und Asthma hilfreich ist.

Der für die Therapie bedeutsamen Differenzierung von Patienten mit überwiegendem Lungenemphysem bzw. überwiegender chronisch obstruktiver Bronchitis innerhalb der Diagnose COPD dient die zusätzliche Bestimmung der CO-Diffusionskapazität (Abb. 2). Für die wichtige Differenzierung zwischen Asthma und

COPD werden in der vorliegenden Leitlinie nicht nur Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren, sondern bei Unklarheiten auch mit Glukokortikoiden empfohlen.

In der nationalen Leitlinie werden die Medikamente zur Therapie der stabilen COPD ähnlich bewertet wie in der GOLD-Publikation. Im Unterschied zur GOLD-Publikation werden sowohl die kurz- und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika als auch die kurz- und langwirksamen Anticholinergika bez. ihres Indikationsbereiches gleichrangig eingestuft.

Eine Unterteilung des Schweregrades II erfolgt nicht, da zum einen die Schweregradeinteilung hierdurch kompliziert und schwerer umsetzbar wird und zum anderen eine fundierte Begründung hierfür fehlt. Die Unterteilung des Schweregrades II in IIA und IIB bei der GOLD-Publikation [2] wird ausschließlich mit der Prophylaxe von Exazerbationen im Stadium IIB begründet. Es ist jedoch nicht möglich, die Steroidwirkung auf die Exazerbationsrate bei einer Therapiedauer von nur 3–6 Monaten abzuschätzen, da erhebliche saisonale Schwankungen der Häufigkeit bestehen. In der nationalen Leitlinie wird der Therapieerfolg mit inhalativen Glukokortikoiden nicht auf die Reduktion von Exazerbationen bezogen. Daher kann eine 3-monatige Probetherapie empfohlen werden. Ausführlicher als bei der GOLD-Initiative wurden nicht medikamentöse Therapieverfahren wie körperliches Training, Physiotherapie, Hilfsmittel zur Sekretelimination, Patientenschulung, die Ernährungstherapie, die Behandlung der Osteoporose und die pulmonale Rehabilitation dargestellt. Größeren Raum als in der GOLD-Leitlinie nimmt auch die kritische Darstellung der Möglichkeiten in der Emphysemchirurgie wegen der jetzt vorliegenden Langzeitstudien ein.

Diagnostische Maßnahmen und therapeutische Optionen für die Langzeittherapie und für das Management von Exazerbationen werden in beiden Leitlinien ähnlich bewertet. In die nationale Leitlinie wurden eine Definition und eine Schweregradeinteilung der Exazerbation, ferner eine Schweregradeinteilung der Exazerbation anhand leicht fassbarer Merkmale aufgenommen und diesen Therapieoptionen zugeordnet. Außerdem wurden Algorithmen für das Management akuter Exazerbationen im ambulanten wie auch im stationären Bereich entwickelt. Schließlich werden Maßnahmen zur Prophylaxe von Exazerbationen dargestellt.

Appendix A

Berufsbedingte Bronchitis

Im angloamerikanischen Sprachraum ist die „berufsbedingte Bronchitis“ (occupational bronchitis) ein feststehender Begriff und wird als Folge einer Exposition gegenüber irritativ wirkenden Stäuben und Gasen am Arbeitsplatz angesehen.

Als gefährdend werden unter anderem Bergbautätigkeiten, Arbeiten mit Rohbaumwolle und in der Getreideverladung, Schweiß-, Koksofen-, Isolier- und Feuerlöscharbeiten genannt, als Noxen quarzhaltige Stäube, Baumwollstäube, Getreidestäube, Schweißrauch, Mineralfasern und irritativ wirksame Gase wie Ozon, Stickstoffdioxid und Chlorgas [283]. Die beruflich verursachte Bronchitis wird in der Regel als warnender Hinweis auf

eine vermehrte Exposition gegenüber Irritantien des Atemtraktes anzusehen sein.

Bronchitis im Unfall- und Berufskrankheitenrecht

Die alleinige Bronchitis ohne obstruktive Lungenfunktionseinschränkung erfüllt in Deutschland nicht die unfallversicherungsrechtlichen Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit nach § 9 Abs. 1 oder 2 des SGB 7. Dies liegt im Wesentlichen darin begründet, dass es für die nicht obstruktive Form der Bronchitis in arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Studien bislang nicht ausreichend gelungen ist, ein Verdoppelungsrisiko zu belegen. Die Anerkennung einer obstruktiven Atemwegserkrankung als Berufskrankheit ist im Wesentlichen unter den BK-Nummern 4301, 4302, 1315 und 4111 möglich, wobei unter den erstgenannten drei Nummern die asthmatischen gegenüber den bronchitischen Erkrankungen im Vordergrund stehen [284]. Nach epidemiologischen Studien werden bei Beschäftigungen mit langjähriger Untertage-Tätigkeit im Steinkohlenbergbau Erkrankungen an chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem signifikant gehäuft angetroffen. Dies trifft auch zu, wenn radiologische Zeichen einer eindeutigen Silikose nicht vorliegen. Es gelang bei dieser Personengruppe, eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Einatmen der Staubmenge und der Häufigkeit des Auftretens von chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem nachzuweisen [285].

Zur Prüfung des Vorliegens der entsprechenden Berufskrankheit 4111 [285, 286] bedarf es der Errechnung der kumulativen Feinstaubdosis.

Die Dokumentation der Staubexposition im deutschen Steinkohlenbergbau ist seit den 60er-Jahren praktisch lückenlos, so dass im Einzelfall nachvollziehbare Abschätzungen der kumulativen Feinstaubdosis möglich sind.

Die kumulative Feinstaubdosis ergibt sich aus der Feinstaubkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz in mg/m^3 multipliziert mit der Anzahl der Expositionsjahre, bezogen auf jährlich 220 gefährdende Schichten zu je 8 Stunden Dauer.

Weiterhin kann eine Bronchitis Begleiterkrankung einer Pneumokoniose sein, also einer Lungenveränderung durch eingeatmeten (quarzhaltigen) Staub. Sofern die entsprechenden unfallversicherungsrechtlichen Voraussetzungen gegeben sind, sind die funktionsanalytisch nachweisbaren obstruktiven Folgezustände unter der jeweils für die Substanz zutreffenden BK-Nummer zu entschädigen. Tab. 13 enthält die obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Fassung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 31. 10. 1997, Tab. 14 mögliche Auslöser von Erkrankungen der Atemwege und Lunge, bei denen obstruktive Ventilationsstörungen vorkommen können.

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

Sofern haftungsbegründende und haftungsausfüllende Kausalität aus unfallversicherungsrechtlicher und gutachterlicher Sicht bejaht werden und ggf. die gefährdende Tätigkeit aufgegeben ist

Tab. 13 Obstruktive Atemwegserkrankungen nach der Liste der Berufskrankheiten in der Fassung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31. 10. 1997

BK-Nr. 4301 „Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.“

BK-Nr. 4302 „Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.“

BK-Nr. 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.“

BK-Nr. 4111 „Chronische obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlenbergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von in der Regel 100 Feinstaubjahren [(mg/m³) × Jahre]“

Tab. 14 Mögliche Auslöser von Erkrankungen der Atemwege und Lunge, bei denen im weiteren Sinne obstruktive Ventilationsstörungen vorkommen können

Auslöser	BK-Nummer
Chrom	1103
Vanadium	1107
Fluor	1308
Quarz	4101, 4102
Asbest	4103
Aluminium	4106
Nickel	4109
Steinkohlengrubenstäube unter Tage	4111
verschimmeltes Heu, Stroh, Pilze	4201
Rohbaumwolle, -Flachs, -Hanf	4202

(BK 4302, 1315), ist die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) vom Gutachter einzuschätzen. Diese richtet sich nach anamnestischen, klinischen und funktionsanalytischen Kenngrößen. Von wesentlicher Bedeutung ist die Längsschnittbeurteilung der Erkrankung, d. h. es ist in aller Regel erforderlich, auf früher erstellte Originalbefunde zurückzugreifen. Ein Vorschlag zur gutachterlichen Wertung findet sich bei Kroidl u. Mitarb. [287].

Bronchitis im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehindertenrecht

Hinsichtlich des gutachterlichen Vorgehens im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehindertenrecht sei auf die Anhaltspunkte des Bundesministeriums für Arbeit- und Sozialordnung verwiesen [288].

Prävention am Arbeitsplatz

Als allgemeinen Staubgrenzwert hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Konzentration des alveolengängigen Anteils (bisher „Feinstaub“) von 1,5 mg/m³ und eine Konzentration des einatembaren Anteils (bisher „Gesamtstaub“) von 4 mg/m³ festgesetzt. Überschreitungen sind zulässig, wobei die Höhe der zulässigen Überschreitungen das Zweifache des genannten allgemeinen Staubgrenzwertes nicht übertreffen sollte.

Nach gegenwärtigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist bei dauerhafter Einhaltung des allgemeinen Staubgrenzwertes nicht mit einer Gesundheitsgefährdung im Sinne einer chronischen Bronchitis zu rechnen. Der vorgesehene allgemeine Staubgrenzwert gilt nur, wenn sichergestellt ist, dass eine genotoxische, fibrogene, allergisierende oder sonstige toxische Wirkung des Staubes nicht zu erwarten ist.

Appendix B

Teilnehmerliste der Konsensuskonferenz zur COPD-Leitlinie am 26./27. 10. 2001 in Kassel

Name	Funktion
Dr. K. Bestehorn	Vertreter der Pharmaindustrie
Prof. Dr. R. Buhl	Koautor, Leiter der Abteilung Pneumologie an der Universität Mainz
Prof. Dr. U. Cegla	Koautor, niedergelassener Pneumologe
Prof. Dr. C. P. Criée	Koautor, Chefarzt der Abt. für Beatmungsmedizin/Schlafmedizin des Ev. Krankenhauses Göttingen
Herr H. Dirmeir	Vorsitzender der Deutschen Selbsthilfegruppe für Langzeitsauerstofftherapie
Prof. Dr. G. Goeckenjan	Vorsitzender der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Chefarzt der Lungenfachklinik Immenhausen
Herr H. G. Hartinger	Bundesverband für Medizintechnologie
Frau Dr. E. Herz	Verband der Angestelltenkrankenkassen
Prof. Dr. U. Hüttemann	Vertreter des Bundesverbandes der Pneumologen, niedergelassener Pneumologe
Dr. P. Kardos	Koautor, niedergelassener Pneumologe
Prof. Dr. D. Köhler	Koautor, Vorsitzender des Arbeitskreises pneumologischer Kliniken, Chefarzt des Fachkrankenhauses Kloster Grafschaft, Schmalleben
Dr. M. Köhler	Vertreter der Pharmaindustrie
Dr. S. Kupsch	Med. Dienst der Krankenversicherung Schleswig-Holstein
Herr W. Leonhard	Vertreter der Patientenliga Atemwegserkrankungen
Prof. Dr. H. Magnussen	Koautor, Stellv. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Direktor des Krankenhauses Großhansdorf
Prof. Dr. R. Meister	Koautor, Chefarzt der Karl-Hansen-Klinik, Bad Lippspringe
Frau D. Pfeiffer-Kascha	Deutscher Verband für Physiotherapeuten/Krankengymnastik
Prof. Dr. K. Rabe	Koautor, Leiter der Abteilung Pneumologie der Universität Leiden, Koautor der GOLD-Leitlinie
Dr. M. Schmitz	Sprecher der Sektion Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Chefarzt an der Hochgebirgsklinik in Davos
Prof. Dr. G. Schultze-Werninghaus	Koautor, Leiter der Abteilung Pneumologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Dr. H. Sitter	Vertreter der AWMF und Moderator der Konferenz, Institut für theoretische Chirurgie, Zentrum für operative Medizin, Kliniken der Philips-Universität Marburg
Herr D. Thias	Bundesverband für Medizintechnologie
Prof. Dr. R. Wettengel	Koautor, Chefarzt der Karl-Hansen-Klinik, Bad Lippspringe
Prof. Dr. H. Worth	Federführender Autor, Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Klinikums Fürth

- ¹ Wettengel R, Böhning W, Cegla U et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Med Klin* 1995; 90: 3–7
- ² Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276
- ³ ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120
- ⁴ Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. ERS-Consensus statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1995; 8: 1388–1420
- ⁵ BTS. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 5): S1–S28
- ⁶ Canadian Respiratory Review Panel. Guidelines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Monograph 1998
- ⁷ Laitinen L, Koskela K et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish national guidelines for prevention and treatment 1998–2007. *Respir Med* 1999; 93: 207–332
- ⁸ Lorenz W, Ollenschläger G et al. Das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ. *ZaeFQ* 2001; 95 (Suppl. I): 41–43
- ⁹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen. Abrufbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF>
- ¹⁰ Society for Medical Decision Making. Committee on standardization of clinical algorithms. Proposals for clinical algorithm standards. *Med Decis Making* 1992; 12: 149–154
- ¹¹ Report of an expert committee. Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *WHO Techn Rep Ser* 1961; 213: 14–19
- ¹² Ciba guest symposium report. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286–299
- ¹³ Konietzko N, Fabel H. *Weißbuch Lunge* 2000. Stuttgart-New York: Thieme
- ¹⁴ Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch, Jahrgänge 1968–1999*. Stuttgart-Mainz: Kohlhammer
- ¹⁵ Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press, 1996
- ¹⁶ Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Med* 1998; 4: 1241–1243
- ¹⁷ Rychlik R, Pfeil T, Daniel D et al. Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 353–359
- ¹⁸ Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132–140
- ¹⁹ Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K et al. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, (eds). *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorum, 1961: 43–59
- ²⁰ Svanes C, Omenaas E, Heuch JM et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1366–1370
- ²¹ Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 55–58
- ²² Stein CE, Kumaran K, Fall CH et al. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52: 895–899
- ²³ Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function: further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689–690
- ²⁴ U. S. Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington DC.: U. S. Department of health and human services, 1984; Publication No. 84–50205
- ²⁵ Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on air pollution and lung diseases in adults. SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222–1228
- ²⁶ Dayal HH, Khuder S, Sharrar R et al. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65: 161–171
- ²⁷ Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241–249
- ²⁸ Kauffmann F, Droulet D, Lellouch J et al. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 201–212
- ²⁹ Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In Baum GI, Crapo JD, Celli BR, Karlinksky JB, (eds.) *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 823–842
- ³⁰ Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opin Pulmon Med* 1995; 5: 93–99
- ³¹ Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100: 385–388
- ³² Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS (ed). *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: Saunders, 1991: 357–363
- ³³ Taube MD, Lehnigk B, Paasch K et al. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilatation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216–220
- ³⁴ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557–1565
- ³⁵ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates for improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–549
- ³⁶ Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395–1399
- ³⁷ Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613
- ³⁸ Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895–902
- ³⁹ Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago “COPD” series. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 92–94
- ⁴⁰ Quanjer PH. Standardised lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5–40
- ⁴¹ Tweeddale PW, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 87–90
- ⁴² Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S et al. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949–1952
- ⁴³ Berger R, Smith D. Effect of an inhaled metaprotorenol on exercise performance in patients with stable “fixed” airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 626–629
- ⁴⁴ Gross N, Tashkin D, Miller R et al. 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: 354–362
- ⁴⁵ Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation: effects on airway function, exercise capacity and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1069–1074
- ⁴⁶ Callahan CM, Cirrus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216–223
- ⁴⁷ American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretation strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 202–218
- ⁴⁸ Roberts CM, Bugler JR, Melchor R et al. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993; 6: 559–562
- ⁴⁹ Hughes JMB, Pride NB. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient Kco(TL/VA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168–174
- ⁵⁰ McLean A, Warren PM, Gilooly M et al. Microscopic and macroscopic measurement of emphysema: relation to carbon monoxide transfer. *Thorax* 1992; 47: 14–19

- ⁵¹ Gevenois PA, de Vuyst P, de Maertelaer V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 187–192
- ⁵² Gould GA, Redpath AT, Ryan M et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991; 4: 141–146
- ⁵³ Worth H, Breuer H-WM, Dorow P et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie.; 52 1998: 225–231
- ⁵⁴ Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysemas. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 429–440
- ⁵⁵ Morgan MDL, Denison DM, Stricklund B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous emphysema. *Thorax* 1986; 41: 855–862
- ⁵⁶ Lehtonen J, Sutinen S, Ikaheimo M et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988; 93: 839–842
- ⁵⁷ Niedermeier J, Barner A, Borst M et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Anwendung der Echokardiographie in der pneumologischen Diagnostik. *Pneumologie* 1998; 52: 519–521
- ⁵⁸ Worth H, Adam D, Handrick W et al. Prophylaxe und Therapie von bronchopulmonalen Infektionen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. *Pneumologie* 1998; 52: 232–237
- ⁵⁹ O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914–920
- ⁶⁰ Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 901–903
- ⁶¹ Baldi S, Miniati M, Bellina CR et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 169: 585–589
- ⁶² Wolkove N, Dacezman E, Colacone A et al. The relationship between pulmonary function and dyspnoea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251
- ⁶³ Connolly MC, Crowley JJ, Charan NB et al. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction by metacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992; 47: 410–413
- ⁶⁴ Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID et al. "Sick of smoking" evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152: 518–521
- ⁶⁵ Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999; 54: 1–2
- ⁶⁶ Kottke TE, Ballista RN, de Friese GH et al. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259: 2883–2889
- ⁶⁷ Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R et al. Increasing the efficacy of physician delivered smoking interventions: a randomized controlled clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 1–9
- ⁶⁸ Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. U.S. department of health and human services. Public health service. Agency for health care policy and research and centers for disease control and prevention. Rockville: M.D. AHCPR, 1996; Publication No. 96–0694
- ⁶⁹ The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254
- ⁷⁰ American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence. How to help patients stop smoking. Washington D.C.: American Medical Association, 1994
- ⁷¹ Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A national cancer institute manual for physicians. Bethesda M.D. U.S. Department of health and human service, public health service. National institutes of health. National Cancer Institute, NIH Publication 90–3064 1990
- ⁷² Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497–1505
- ⁷³ Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit. Köln: AVP-Reihe, 2001
- ⁷⁴ Jorenby RE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691
- ⁷⁵ Tashkin DP, Kanner RJ, Buist S et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575
- ⁷⁶ WHO. Tobacco free initiative: Policies for public health. www.who.int/toh/worldnottobacco99
- ⁷⁷ Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use as dependence: A clinical practical guideline. A public health service report. Rockville, M.D.: US Dept Health and Human Services, 2000
- ⁷⁸ Schwartz JL. Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978–1985. Bethesda, M.D.: National Institute of Health, 1987; NIH publication 87–2940
- ⁷⁹ Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE et al. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1940–1947
- ⁸⁰ Sachs DE, Benowitz NL. Individual medical treatment for tobacco dependence [editorial; comment]. *Eur Respir J* 1996; 9: 629–631
- ⁸¹ Nichol K, Margolis L, Wourenma J et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778–784
- ⁸² Hak E, van Essen GA, Buskens E et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general based clinical prospective cohort study in Utrecht. The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 120–125
- ⁸³ Simberloff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318–1327
- ⁸⁴ Williams JHJ, Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 106–109
- ⁸⁵ Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008–1011
- ⁸⁶ Davis AL, Aranda P, Schiffman G et al. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1994; 92: 204–212
- ⁸⁷ Schaberg T. Pneumokokkenschutzimpfung. *Pneumologie* 2001; 55: 543–545
- ⁸⁸ Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO). Epidemiologisches Bulletin des RKI.; 28 2001: 203–218
- ⁸⁹ 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. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948–1953
- ⁹⁰ Vestbo J, Sorensen T, Langer P et al. Longterm effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 355: 1819–1823
- ⁹¹ Burge PS, Calverley MA, Jones PW et al. Randomised, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; the Isolde trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297–1303
- ⁹² The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902–1909
- ⁹³ Van Schayck CP, Dompeling E, van Heerwaarden CLA et al. Bronchodilator treatment in modern asthma or chronic bronchitis. Continuous or on demand. A randomised controlled study. *BMJ* 1991; 303: 1426–1431
- ⁹⁴ Voshaar T, App EM, Berdel D et al. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen für die Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001; 55: 579–586
- ⁹⁵ Nisar M, Earis JE, Pearson MG et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 555–559
- ⁹⁶ Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750–754
- ⁹⁷ Grove A, Lipworth BJ, Reid P et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996; 51: 689–693

- ⁹⁸ Boyd G, Mirice AH, Pounsford JG et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815–821
- ⁹⁹ Maesen BLP, Wedermann CJJ, Duarkens VAM et al. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1103–1108
- ¹⁰⁰ Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283–1289
- ¹⁰¹ Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmia. *Chest* 1998; 114: 411–415
- ¹⁰² Karpel JP, Pesin J, Greenberg D et al. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839
- ¹⁰³ Patrick DM, Dales RE, Stark RM et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest* 1990; 98: 295–297
- ¹⁰⁴ Braun SR, Mc Kenzie WN, Copeland C et al. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic airways disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 544–547
- ¹⁰⁵ Tashkin DP, Ashutosh K, Bleeker ER et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropiumbromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl. 5a): 1411–1419
- ¹⁰⁶ COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: an 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411–1419
- ¹⁰⁷ Rennard SI. Extended bronchodilator treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 282–286
- ¹⁰⁸ Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117: 63–66
- ¹⁰⁹ Calverley PMA. The future of tiotropium. *Chest* 2000; 117: 67–69
- ¹¹⁰ Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217–224
- ¹¹¹ Vincken W, von Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–216
- ¹¹² Murciano D, Auclair M-A, Pariente R et al. A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1512–1525
- ¹¹³ Mc Kay SE, Howie CA, Thomson AH et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 227–232
- ¹¹⁴ Mulloy E, Mc Nicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1030–1036
- ¹¹⁵ Evans WW. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *BMJ* 1984; 289: 1649–1651
- ¹¹⁶ Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Clin Respir Physiol* 1987; 23: 15–22
- ¹¹⁷ Murciano D, Aubier M, Lecolguic Y et al. The effects of theophylline on diaphragmatic strength an exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 322: 349–353
- ¹¹⁸ Williamson BH, Milligan C, Griffiths K et al. An assessment of major and minor side effects of theophylline. *Aust NZ J Med* 1988; 19: 539
- ¹¹⁹ Kirsten D, Wegner RE, Jörres RA et al. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 104: 1101–1107
- ¹²⁰ The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514–1521
- ¹²¹ Taylor DR, Buick B, Kinney C et al. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Dis* 1985; 131: 747–751
- ¹²² Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878–885
- ¹²³ D'Urzo AD, de Salvo MC, Ramirez-Rivera A et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. *Chest* 2001; 119: 1347–1356
- ¹²⁴ O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317–325
- ¹²⁵ Washkin DP, Bleeker E, Braun S et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996; 100: 62–69
- ¹²⁶ Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93: 715–718
- ¹²⁷ Rice KL, Rubins JB, Lebhahn F et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 174–178
- ¹²⁸ Decramer M, Lacquet LM, Fagard R et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11–16
- ¹²⁹ Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Dis* 1992; 146: 800–802
- ¹³⁰ Schols AMWJ, Wesseling G, Keser ADM et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337–342
- ¹³¹ Grassi C and the multicenter Study Group. Longterm oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double blind controlled study. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl. 111): 93–108
- ¹³² Boman G, Bäckér U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. Report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405–415
- ¹³³ Jackson M, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: A double-blind placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1984; 12: 198–205
- ¹³⁴ Mc Gavin CR and the British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airway obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832–835
- ¹³⁵ Meister R. Langzeittherapie mit Acetylcystein Retard-Tabletten bei Patienten mit chronischer Bronchitis. Eine doppelblinde-placebo-kontrollierte Studie. *Forum Prakt Allg Arzt* 1986; 25: 18–22
- ¹³⁶ Parr GD, Huitson A. Oral fabrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 341–348
- ¹³⁷ Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351–355
- ¹³⁸ Hansen NCG, Skriver A, Brorsen-Ries L et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531–535
- ¹³⁹ Pela R, Calcagni AM, Subiaco S et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; 66: 495–500
- ¹⁴⁰ Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A metaanalysis of published double blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Therapeutics* 2000; 22: 209–221
- ¹⁴¹ Stey C, Steuer J, Bachmann S et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis – a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 1999; 14 (Suppl. 30): 381S
- ¹⁴² Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2001; 322: 1–6
- ¹⁴³ Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long term multicenter trial. *Respiration* 1987; 51 (Suppl 1): 42–51
- ¹⁴⁴ Collet JP, Shapiro S, Ernst P et al. Effect of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1719–1724
- ¹⁴⁵ Anthonisen NR. Editorial. OM-85BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1713–1714
- ¹⁴⁶ Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S–181S
- ¹⁴⁷ Bardsley PA, Howard P, DeBacker W et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 308–310

- 148 Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Dis* 1989; 140: 1269 – 1273
- 149 Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG et al. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*; 105: 1383 – 1391
- 150 Eiser N, Denman WT, West C et al. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4: 926 – 931
- 151 Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989; 44: 387 – 390
- 152 Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL et al. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 287 – 292
- 153 Woodcock AA, Gross ER, Gellert AA et al. Effects of dihydrocodeine, alcohol and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305: 1611 – 1616
- 154 Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1877 – 1880
- 155 Schönhofer B, Suchi S, Haidl P et al. Eine Epidemiologie zum Stellenwert von oral appliziertem Morphium als Therapieform des schwergradigen Lungenemphysems vom Pink-Puffer-Typ. *Med Klin* 2001; 96: 325 – 330
- 156 Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49 – 59
- 157 Seersholm N, Kokjensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53: 265 – 268
- 158 Wencker M, Banik N, Buhl R. Long-term treatment of α 1-antitrypsin deficiency related pulmonary emphysema with human α 1-antitrypsin. *Eur Respir J* 1998; 11: 428 – 433
- 159 Incalci RA, Caradonna P, Ranieri P et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 1079 – 1084
- 160 American College of Rheumatology ad hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44: 1496 – 1503
- 161 Engelken MPKJ, Schols AMWJ, Baker WC et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral muscle function in outpatients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793 – 1797
- 162 Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1187 – 1196
- 163 Wilson DO, Rogers RM, Wright EC et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435 – 1438
- 164 Wouters EFM, Schols AMWJ. Nutritional depletion in COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 60 – 65
- 165 Fitting JW. Nutritional support in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992; 47: 141 – 143
- 166 Hunter ABN, Carey MA, Lorch HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1347 – 1365
- 167 Gray-Donald K, Gibbone L, Shapiro SH et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961 – 966
- 168 Baarends EM, Schols AMWJ, Mostert R et al. Peak exercise in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807 – 2813
- 169 Shoup R, Dalshy G, Warner G et al. Body composition and health related quality of life in patients with chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1576 – 1580
- 170 Schols AMWJ, Slangen J, Volorris A et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791 – 1797
- 171 Efthimiou J, Fleming J, Gomes C et al. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1075 – 1082
- 172 Rogers RM, Donahue M, Constantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis*; 145: 1511 – 1597
- 173 Whittaker JS, Buckley CF, Road JD. The effects of re-feeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 283 – 288
- 174 Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823 – 832
- 175 Toshima MC, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Short term effects on exercise endurance and health status. *H Psychol* 1999; 9: 237 – 252
- 176 Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2000 – 2005
- 177 Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a rehabilitation program. A systematic review. *Chest* 1997; 111: 1077 – 1088
- 178 Dhein Y, Birkenmaier A, Otte B et al. Evaluation of a structured education programme (AFBE) for patients with mild to moderate COPD under outpatient conditions. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A420
- 179 Murray JF. The ketch-up bottle method. *N Engl J Med* 1979; 300: 1155 – 1157
- 180 Anthonisen P, Ries P, Sogaard-Andersen T. The value of lung physiotherapy in the treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis. *Acta Med Scand* 1964; 145: 715 – 719
- 181 Graham W, Bradley GA. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Eng J Med* 1978; 299: 624 – 627
- 182 King M, Philips DM, Gron D et al. Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall percussion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 511 – 515
- 183 Pryer JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 1418 – 1424
- 184 Cegla UH, Petzow A. Physiotherapie mit dem VRP1 bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen – Ergebnisse einer multizentrischen Vergleichsstudie. *Pneumologie* 1993; 47: 636 – 639
- 185 App EM, Wunderlich MO, Lohse P et al. Oszillierende Physiotherapie bei Bronchialerkrankungen – rheologischer und antientzündlicher Effekt. *Pneumologie* 1999; 53: 1 – 12
- 186 Cegla UH, Bautz M, Fröde G et al. Physiotherapie bei Patienten mit COPD und tracheobronchialer Instabilität – Vergleich zweier oszillierender PEP-Systeme (RC-Cornet, VRP1-Destin). *Pneumologie* 1997; 51: 129 – 136
- 187 ACCP/AAC/VPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 1363 – 1395
- 188 American Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1666 – 1682
- 189 Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115 – 1119
- 190 Hass A, Cardon H. Rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: 5 year study of 252 patients. *Med Clin North Am* 1969; 53: 593 – 606
- 191 Sahn SA, Nett LM, Petty TL. Ten-year follow-up of a comprehensive rehabilitation programme for severe COPD. *Chest* 1980; 77: 311 – 314
- 192 Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12: 363 – 369
- 193 Young P, Dewse M, Fergusson W et al. Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: predictors of non-adherence. *Eur Respir J* 1999; 13: 867 – 872
- 194 Bergmann K, Fischer CJ, Schmitz M et al. Die stationäre Rehabilitation für Erwachsene. Zielsetzung – Diagnostik und therapeutische Standards – Forschungsbedarf. *Pneumologie* 1997; 51: 523 – 532
- 195 Szczepanski R, Taube K, Junggeburth J et al. Ambulante wohnortnahe pneumologische Prävention und Rehabilitation bei obstruktiven

- Atemwegserkrankungen – Stand, Perspektive und Forschungsbedarf. *Pneumologie* 1998; 52: 476–482
- ¹⁹⁶ Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D et al. Randomized controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1394–1397
- ¹⁹⁷ Wijkstra PJ, van Atena R, Kraan J et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improve after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7: 307–311
- ¹⁹⁸ McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL et al. Physical rehabilitation for the chronic bronchitis. Results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32: 307–311
- ¹⁹⁹ Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of out-patient multidisciplinary pulmonary rehabilitation. *Lancet* 2000; 355: 362–368
- ²⁰⁰ Worth H, Meyer A, Folgering H et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2000; 54: 61–67
- ²⁰¹ Bernhard S, Whittom F, Leblanc P et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 896–901
- ²⁰² Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD et al. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 925–929
- ²⁰³ Foglio K, Bianchi L, Bruellet G et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airways obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13: 125–132
- ²⁰⁴ Young P, Dewese M, Ferguson W et al. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aus NZ J Med* 1999; 29: 59–65
- ²⁰⁵ Carter R, Blevins W, Stocks J et al. Cost and quality issues related to the management of COPD. *Sem Resp Med* 1999; 20: 199–212
- ²⁰⁶ Magnussen H, Goeckjan G, Köhler D et al. Leitlinien zur Sauerstoff-Langzeit-Therapie. *Pneumologie* 2001; 55: 454–464
- ²⁰⁷ Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–685
- ²⁰⁸ Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 191–198
- ²⁰⁹ Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–498
- ²¹⁰ Leach RM, Davidson AC, Chinn S et al. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax* 1992; 47: 78–789
- ²¹¹ Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710–714
- ²¹² Pelletier Fleury N, Laone JL, Fleury B et al. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996; 110: 411–416
- ²¹³ Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999; 319: 19–23
- ²¹⁴ Donahoe M, Rogers RM. Nutritional assessment and support in chronic pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 487–504
- ²¹⁵ Köhler D, Criée C-P, Raschke F. Leitlinien zur häuslichen Sauerstoff- und Heimbeatmungstherapie. *Pneumologie* 1996; 50: 927–931
- ²¹⁶ Simmonds AK, Elliot MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50: 604–609
- ²¹⁷ Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538–544
- ²¹⁸ Consensus Conference. 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: 521–534
- ²¹⁹ Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 717–734
- ²²⁰ Hughes JA, Hutchison DM, MacArthur DCS et al. Long-term changes in lung function after surgical treatment of bullos emphysema in smokers and exsmokers. *Thorax* 1986; 39: 140
- ²²¹ Brantigan OC, Kress MB, Müller EA. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Dis Chest* 1961; 39: 485–501
- ²²² Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106–119
- ²²³ Geddes D, Davies M, Koyama H et al. Effect of lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239–245
- ²²⁴ Benditt JO, Albert RK. Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18: 577–593
- ²²⁵ A National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075–1083
- ²²⁶ Cassina PC, Teschler H, Konietzko N et al. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12: 1028–1032
- ²²⁷ Thurnheer R, Engel H, Weder W et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 301–310
- ²²⁸ Brenner M, McKenna RJJ, Gelb AF et al. Rate of FEV1 change following lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113: 652–659
- ²²⁹ McKenna RJ, Brenner M, Fischel RJ et al. Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1331–1339
- ²³⁰ Sciurba FC. Early and long-term functional outcomes following lung volume reduction surgery. *Clin Chest Med* 1997; 18: 259–276
- ²³¹ Stamatis G, Teschler H, Fechner S et al. Bilaterale Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem. *Pneumologie* 1996; 50: 448–452
- ²³² Wisser W, Deviatko E, Simon N et al. Lung transplantation following lung volume reduction surgery. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 480–487
- ²³³ Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322: 772–774
- ²³⁴ Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789–818
- ²³⁵ Division of transplantation Bo. 1995 Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network. Transplant data: 1988–1994. Health Resources and Services Administration. US Department of Health and Human services 1995
- ²³⁶ Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twelfth official report. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655–674
- ²³⁷ Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. Effects of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 3: 24–27
- ²³⁸ Niedermeier J, Bewig B, Bickhardt T et al. Lungen- und Herz- und Lungentransplantation. Leitlinien zur Indikationsstellung und Präoperativen Diagnostik. *Pneumologie* 2001; 55: 396–400
- ²³⁹ Trulock EP. Lung transplantation for COPD. *Chest* 1998; 113: 269–276
- ²⁴⁰ Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK et al. The cost-effectiveness of lung transplantation: a pilot study. *Chest* 1995; 108: 1594–1601
- ²⁴¹ Molken MP, van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980–1991. *Soc Sci Med* 1992; 35: 161–175
- ²⁴² Kroshus TJ, Bolmann III RM, Kshetry VR. Unilateral volume reduction after single-lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 363–368
- ²⁴³ Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP et al. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 752–757
- ²⁴⁴ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204
- ²⁴⁵ Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB et al. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs and survival. *Am J Med* 1998; 105: 366–372
- ²⁴⁶ Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ et al. Severe exacerbations of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18: 125–133
- ²⁴⁷ Mushlin AI, Black EA, Connolly CA et al. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266: 80–83

- 248 Connors AF, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959–967
- 249 Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997; 111: 89–94
- 250 Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98: 272–277
- 251 Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–1857
- 252 MacFarlane JT, Colville A, Macfarlane RM et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514
- 253 Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645
- 254 Seemungal TR, Harpen-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623
- 255 Anderson HR, Spix C, Medina S et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064–1071
- 256 Emerman CL, Connors AF, Lukens TW et al. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 523–527
- 257 Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99: 595–599
- 258 Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV1 in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994; 105: 1709–1712
- 259 Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [see comments]. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 159–163
- 260 Rice KL, Leatherman JW, Duane PG et al. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 305–309
- 261 Barbera JA, Reyes A, Roca J et al. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1328–1333
- 262 Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115: 38–48
- 263 Lobres P, Ramis L, Montserrat JM et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 536–539
- 264 Emerman CL, Connors AF, Lukens TW et al. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD [see comments]. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 289–292
- 265 Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 1542–1548
- 266 Vogel F, Worth H, Adam D et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Deutschen Atemwegsliga. *Chemother J* 2000; 9: 3–23
- 267 Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisolone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407–412
- 268 Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460
- 269 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947
- 270 Bach PB, Brown C, Gelfand SE et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134: 600–620
- 271 Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L et al. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1849–1858
- 272 Georgopoulos D, Rossi A, Moxham J. Ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 7: 189–208
- 273 Bott J, Carroll MP, Conway JH et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557
- 274 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 33: 817–822
- 275 Kramer N, Meyer TJ, Meharg J et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799–1806
- 276 Barbé F, Togores B, Rubi M et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240–1245
- 277 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation (NIV) for acute exacerbations of COPD on general respiratory wards: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–1935
- 278 Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721–728
- 279 Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4: 425–438
- 280 Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36: 585–589
- 281 Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115: 635–641
- 282 Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965
- 283 Morgan WKG, Reger RB. Chronic airflow limitation and occupation. In: Cherniack NS (Hrsg.): *Chronic obstructive pulmonary disease* Philadelphia: Saunders, 1991
- 284 Nowak D. Berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung (BK4301 und 4302) gutachterliche Anmerkungen zum Krankheitsbegriff und zur MdE. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2000; 35: 164–167
- 285 Morfeld P, Piekarski C. Chronische Bronchitis und Emphysem als Berufskrankheit der Steinkohlenbergleute. *Schriftenreihe Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, Haefel 1998
- 286 Nowak D. Informationen zur neuen Berufskrankheit 4111: „Chronische obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlenbergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Feinstaubdosis von in der Regel 100 [(mg/m³) × Jahre]“. *Pneumologie* 1996; 652–654
- 287 Kroidl RF, Nowak D, Seysen U. Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Thieme, 1999
- 288 Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz. Köln, 1996