



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

COPD

Langfassung

Version 1.5

Dezember 2007

basierend auf der Fassung vom Februar 2006

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> enthaltenen Dokumente des
Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit
gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine
Verantwortung für deren Gültigkeit.

© äzq



HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (BÄK) <http://www.baek.de>
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) <http://www.kbv.de>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf-online.de>

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <http://www.akdae.de>
- Deutsche Atemwegsliga e. V. <http://www.atemwegsliga.de>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und
Familienmedizin e. V. (DEGAM) <http://www.degam.de>
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) <http://www.dgim.de>
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und
Beatmungsmedizin e. V. (DGP) <http://www.pneumologie.de>
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und
Rehabilitation (DGPMR) <http://www.dgpmr.de>

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
Wegelystr. 3 / Herbert-Lewin-Platz, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504
Fax: 030-4005-2555
Email: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 16. Februar 2006 durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 31. Januar 2010 gültig. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 24.03.2006 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin äzq gemeinsam mit der Leitlinienkommission der AWMF.

AUTOREN

Die genannten Autoren nahmen als offizielle Vertreter der jeweiligen Fachgesellschaften am Entstehungsprozess teil.

Prof. Dr. med. Heinz Harald Abholz

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Prof. Dr. med. Helgo Magnussen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Dr. med. Gisela Schott MPH

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dr. med. Konrad Schultz

Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

Prof. Dr. med. Dieter Ukena

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Heinrich Worth

Deutsche Atemwegsliga e.V.

BETEILIGTE

Prof. Dr. med. Peter von Wichert

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

PD Dr. med. Ina Kopp

Moderation

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Frank Thalau MPH MSc, Monika Lelgemann MSc

Redaktion

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Nationalen VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einführung und Begründung	6
II.	Hintergrund, Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich	7
III.	Evidenzdarlegung der NVL COPD	9
IV.	Verwendete Abkürzungen	11
A.	Empfehlungen und Stellungnahmen	12
1.	Definition, Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung	13
2.	Management der COPD	13
3.	Diagnostik, Schweregradeinteilung und Differenzialdiagnose der COPD	14
4.	Therapie der stabilen COPD	17
5.	Medikamentöse Therapie	18
6.	Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training	19
7.	Nichtmedikamentöse Therapie der stabilen COPD	20
8.	Diagnostik der akuten Exazerbation	22
9.	Therapie der akuten Exazerbation	23
10.	Prophylaxe der akuten Exazerbation	25
11.	Maßnahmen zur COPD-Prävention	25
12.	Rehabilitation	25
13.	Versorgungskoordination	26
14.	Berufsbedingte COPD	27
15.	Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	27
H.	Hintergrund und Evidenz	28
H 1.	Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 1: Definition, Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung	29
	Definition	29
	Epidemiologie	29
	Verlauf der Erkrankung	30
H 2.	Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Management der COPD	31
H 3.	Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Diagnostik, Schweregradeinteilung und Differenzialdiagnose der COPD	32
	Diagnostisches Vorgehen	32
	Anamnese	33
	Körperliche Untersuchung	33
	Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane	34
	Lungenfunktionsdiagnostik	34
	Weitere Untersuchungen	35
	Schweregradeinteilung	37
	Differenzialdiagnose	37
H 4.	Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Therapie der stabilen COPD	38
H 5.	Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Medikamentöse Therapie	39
	Bronchodilatoren	40
	Anticholinergika	42
	Theophyllin	42
	Kombinationen von Bronchodilatoren	43
	Corticosteroide	43
	Mukopharmaka	44

Antitussiva	44
Immunmodulatoren	45
Atemstimulanzien	45
Morphin	45
Substitutionstherapie bei Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel	45
Weitere Therapieoptionen	45
H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training	46
H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Nichtmedikamentöse Therapie der stabilen COPD	47
Körperliches Training	47
Patientenschulung	49
Physiotherapie	49
Ernährung	50
Hilfsmittelversorgung	51
Langzeitbehandlung mit Sauerstoff	51
Heimbeatmung	52
H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Diagnostik der akuten Exazerbation	54
Definition	54
Ursachen	54
Diagnostik	54
Management akuter Exazerbationen	55
H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Therapie der akuten Exazerbation	56
Medikamentöse Therapie der Exazerbation	56
Sauerstoff-Behandlung	58
Stationäre Therapie der Exazerbation	61
Entlassung aus dem Krankenhaus	61
H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Prophylaxe der akuten Exazerbation	63
H 11. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Maßnahmen zur COPD-Prävention	64
Tabakentwöhnung	64
Schutzimpfungen	67
H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Rehabilitation	68
Effekte der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit COPD	68
Auswahl der Patienten	69
Organisation der pneumologischen Rehabilitation	70
Komponenten der pneumologischen Rehabilitation	71
Qualitätssicherung in der medizinischen Rehabilitation	71
H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Versorgungskoordination	72
H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 14: Berufsbedingte COPD	74
Bronchitis im Unfall- und Berufskrankheitenrecht	74
Prävention am Arbeitsplatz	75
H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	77
L. Literatur	79

Abbildungen

Abbildung 1: Diagnostik der COPD	14
Abbildung 2: Management der Exazerbation der COPD.....	23
Abbildung 3: Algorithmus zur stationäre Therapie der akuten Exazerbation	60
Abbildung 4: Auswirkungen der COPD auf körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Psyche.	68

Tabellen

Tabelle 1: Evidenzdarlegung gemäß der GOLD Leitlinie [3]	9
Tabelle 2: Überleitung der Evidenzgrade in Empfehlungsgrade	10
Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD	32
Tabelle 4: Dosierungen und Wirkdauer und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	41
Tabelle 5: Therapieübersicht für Bronchodilatoren (nach [256])	57
Tabelle 6: Indikationen/Kontraindikationen für die nichtinvasive Beatmung (NIPPV) bei COPD-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz	59
Tabelle 7: Kriterien zur Intubation und maschinellen Beatmung bei ventilatorischer Insuffizienz infolge exazerbierter COPD	59
Tabelle 8: Die 5 A's zur Kurzberatung von Rauchern (nach [296])	65
Tabelle 9: Die 5 R's zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern [296; 302].	65
Tabelle 10: Gesicherte positive Effekte der pneumologischen	69
Tabelle 11: Übersicht über Trägerstruktur der medizinischen Rehabilitation.....	70
Tabelle 12: Überweisungs- und Einweisungskriterien bei COPD (modifiziert nach G-BA [342]).....	73
Tabelle 13: Obstruktive Atemwegserkrankungen nach der Liste der Berufskrankheiten in der Fassung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31.10.1997	76
Tabelle 14: Mögliche Auslöser von Erkrankungen der Atemwege und Lunge, bei denen im weiteren Sinne obstruktive Ventilationsstörungen vorkommen können.....	76
Tabelle 15: Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren bei Patienten mit COPD im Rahmen eines DMP	78

I. Einführung und Begründung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, abgekürzt: COPD) ist eine der weltweit führenden Todesursachen und wird dennoch vielfach unterschätzt. Lag sie 1990 noch an sechster Stelle der häufigsten Todesursachen, so wird die COPD bis zum Jahr 2020 auf den dritten Platz vorrücken. Im gleichen Zeitraum wird sie in der Morbiditätsstatistik vom gegenwärtig vierten ebenfalls auf den dritten Platz gelangen. Trotz dieser alarmierenden Entwicklung muss auch für Deutschland festgestellt werden, dass die COPD vielerorts noch immer zu wenig beachtet, zu wenig diagnostiziert und zu wenig behandelt wird. Dies trifft selbst für fortgeschrittene Erkrankungsstadien zu, in denen es bereits zu irreversiblen Einschränkungen der Lungenfunktion gekommen ist. Verstärkte Bemühungen um eine Optimierung der Versorgungsqualität für COPD Patienten in Deutschland sind daher erforderlich. Hierzu gehört eine verlässliche und allgemein akzeptierte Darlegung des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation dieser chronischen Atemwegserkrankung.

Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) nimmt sich prioritärer Versorgungsbereiche an, für die ein Konsens zwischen den zuständigen Fachgruppen über wissenschaftlich begründete und praktikable medizinische Maßnahmen notwendig erscheint. In diesem Rahmen haben die mit Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation der COPD befassten Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD konsentiert.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**, der **Deutschen Atemwegsliga**, der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**, der **Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)** sowie der **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung von Patienten mit COPD unter Berücksichtigung der Strategien und Methoden der evidenzbasierten Medizin.

Bei der Formulierung von Eckpunkten und Schlüsselfragen der NVL COPD orientierten sich die Experten an den Ausführungen und Vorschlägen des Clearingberichtes COPD des deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [1]. Auf dieser Grundlage entschlossen sich die Autoren der NVL zur Adaptation der **Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)** [2], die ihrerseits auf der Basis der Leitlinie der **“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD)** entwickelt wurde [3]. Zusätzlich wurden folgende Leitlinien zum inhaltlichen Abgleich bzw. zur Aktualisierung berücksichtigt:

- „**Chronic Obstructive Pulmonary Disease**“ des britischen Instituts NICE von 2004 [4];
- Updates der **GOLD** Leitlinie von 2004 und 2005 [5; 6].

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin im Auftrag von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung zwischen September 2004 und Februar 2006 koordiniert. Methodik und Ablauf der Leitlinienentwicklung im Rahmen des NVL-Programms sind generell im NVL-Methodenreport [7] und für die vorliegende NVL im NVL-Report COPD beschrieben (Internet: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>).

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien bestehen aus folgenden Komponenten, die als Druckversion sowie im Internet unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> zugänglich sind.

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und -Empfehlungen, zu denen zwischen den Autoren Konsens besteht, mit Angabe der Empfehlungsgrade;
- II. NVL-Langfassung. Die Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Quellenangaben und Evidenzgrade. Die Darstellung der Leitlinie erfolgt im Internet auf drei Ebenen:
 - Ebene 1 entspricht der aktuell gültigen Kurzfassung der NVL (Abschnitt A. der Langfassung),
 - Ebene 2 bietet zusätzlich zur Ebene 1 eine Diskussion und Begründung der Empfehlungen („Hintergrund und Evidenz“ – Abschnitt H. der Langfassung),
 - Ebene 3 enthält zusätzlich zur Ebene 2 die Verbindungen zu den einzelnen Empfehlungen zugrunde liegenden Quellen (Abschnitt L. der Langfassung);

- III. NVL-Patientenversion;
- IV. NVL-Praxishilfen (z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt);
- V. NVL-Report mit Angaben zur Methodik der Leitlinien-Erstellung.

II. Hintergrund, Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich

Hintergrund

Die COPD ist eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Corticosteroiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Je nach mittels Spirometrie gemessener Einschränkung der Lungenfunktion wird die COPD in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Prävalenzschätzungen der COPD in der Gesamtbevölkerung liegen bei ca. 1 % bezogen auf alle Altersgruppen mit einem steilen Anstieg auf über 10 % für Personen ab dem 40. Lebensjahr. Dabei ist eher von einer Unterschätzung der wahren Prävalenz auszugehen, bedingt durch Inkonsistenzen bei Terminologie, Diagnostik-Standards und Codierung, die ebenfalls zu Ungenauigkeiten bei den Mortalitätsdaten führen. Ging man bisher davon aus, dass hauptsächlich Männer betroffen sind, so zeigen neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada eine Trendumkehr zu Lasten der Frauen. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-Mortalität zu rechnen, für die hauptsächlich zwei Gründe maßgeblich sind. Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er Jahren überproportional zugenommen.

Zigaretten-Rauchen ist zwar nicht der einzige, jedoch zweifellos der weltweit bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD. Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster der Risikofaktoren und dieser Zusammenhang macht die geographisch relativ homogene COPD Prävalenz verständlich. Ganz im Gegensatz dazu bestehen beim Asthma sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter erhebliche regionale Prävalenzunterschiede bis zum 20-fachen, die ihrerseits eher auf Umwelteinflüsse hindeuten.

Um die Bedeutung der COPD in ihrer Gesamtheit abschätzen zu können, bedarf es neben dem Verständnis der Epidemiologie auch einer Betrachtung der mit ihr verbundenen direkten und indirekten Krankheitskosten. Die relativ inkonsistenten Ergebnisse bisheriger Modelle und Analysen (top-down bzw. bottom-up), die in verschiedenen Ländern entwickelt wurden, sind nur sehr eingeschränkt auf Deutschland übertragbar. Trotz erheblicher Unterschiede in der absoluten Höhe der Krankheitskosten (z. B. zwischen den USA, Italien, Spanien, Schweden und den Niederlanden) zeigt sich jedoch übereinstimmend eine relative Zunahme mit steigendem Schweregrad. Die Höhe des Anstiegs der direkten Kosten zwischen geringstem und höchstem COPD-Schweregrad schwankt allerdings zwischen dem 2- und 26-fachen [8; 9]. Des Weiteren tragen stationäre Einweisungen mit einem Anteil von 40-60% erheblich zu den direkten Krankheitskosten bei, die besonders bei akuten Verschlimmerungen (sogenannten Exazerbationen) erforderlich werden [9-11]. Aus gesundheitsökonomischer Sicht kommt daher einer Verzögerung der Schweregradprogression und einer Reduktion der Exazerbationsraten eine besondere Bedeutung zu.

Zielsetzung und Fragestellungen der NVL

Die Nationale VersorgungsLeitlinie COPD (NVL COPD) wurde mit dem Ziel erstellt, die Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Deutschland auf der Basis wissenschaftlich begründeter, angemessener, wirtschaftlicher und qualitätsgesicherter Verfahren der Diagnostik, Prävention und Behandlung unter Einschluss der Rehabilitation zu beschreiben und Empfehlungen für ein strukturiertes und optimiertes Management dieser chronischen Erkrankung zu geben.

Neuere Erkenntnisse in der Diagnostik und Therapie sollen Eingang in die flächendeckende Versorgung von COPD-Patienten finden. Neben einer spezifizierten Diagnostik mit Ermittlung des Schweregrades gibt es eine Reihe verbesserter medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieverfahren, die noch nicht allgemein praktiziert werden. Mancherorts werden stattdessen Behandlungskonzepte fortgeführt, obwohl

wissenschaftliche Hinweise auf ihre Wirksamkeit fehlen oder gar erhebliche Bedenken bezüglich unerwünschter Wirkungen bestehen (z. B. Dauertherapie mit oralen Corticosteroiden). Effektive und kosteneffiziente Maßnahmen wie z. B. die Raucherentwöhnung oder das körperliche Training werden, ungeachtet der positiven Evidenzlage, bisher unzureichend umgesetzt. Optimierungen werden innerhalb der einzelnen Versorgungsebenen angestrebt, vor allem aber durch eine verbesserte Koordination der Versorgung zwischen den Sektoren im Sinne eines besseren Schnittstellenmanagements. Hierzu wurde ein fachübergreifender Konsens unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen aller an der Versorgung beteiligten Fachgesellschaften erzielt.

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie die breite Berücksichtigung der empfohlenen

- abgestuften Diagnostik;
- Stufen-Therapie bei stabiler COPD;
- Präventionsmaßnahmen (Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen);
- Maßnahmen bei Exazerbation der COPD;
- Rehabilitationsmaßnahmen;
- Vorschläge zu einer koordinierten Versorgung von Menschen mit COPD-Risiko oder manifestierter COPD.

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Anhand welcher objektiven Messungen sollte die Diagnose gesichert werden ?
- Welche Therapeutika sollten in welcher Dosierung bei welchem Schweregrad der COPD eingesetzt werden ?
- Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen sind anzuwenden ?
- Welche Maßnahmen sind bei akuten Exazerbationen indiziert ?
- Für welche präventiven Maßnahmen existieren Wirksamkeitsnachweise ?
- Wann sind ambulante bzw. stationäre rehabilitative Maßnahmen indiziert ?
- Wie sollte die Betreuung von Menschen mit COPD-Risiko oder manifestierter COPD im deutschen Gesundheitswesen koordiniert und organisiert werden ?
- Für welche Maßnahmen, die häufig im Zusammenhang mit COPD genannt werden, existiert kein ausreichender Wirkungsnachweis ?

Von der Beantwortung dieser Fragen bzw. der Berücksichtigung der Leitlinien-Empfehlungen erhoffen sich Herausgeber und Autoren u. a. die

- Verzögerung der Progredienz der Erkrankung;
- Reduktion
 - o der COPD-bedingten Mortalität;
 - o der Exazerbationsrate (akute Verschlechterung);
 - o der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag;
 - o von unerwünschten Wirkungen der Therapie;
- Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität;
- Unterstützung der Patienten in partizipativer Entscheidungsfindung mit dem Ziel, die individuell bestmögliche Gesundheit sowie soziale Integration zu erlangen und aufrecht zu erhalten.

Adressaten und Anwendungsbereich

Bei einer Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) handelt es sich um eine „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung“ und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von der in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [12; 13].

Die **NVL COPD** richtet sich als Entscheidungshilfe an alle Ärzte (z. B. Allgemeinärzte, Internisten und Pneumologen in Praxis und Klinik), ohne das Urteil des behandelnden Arztes ersetzen zu können, und bezieht sich auf Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) und ausdrücklich nicht auf Patienten mit Asthma.

Die Empfehlungen der **NVL COPD** richten sich weiterhin

- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an die Herausgeber von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ dienen sowie
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

III. Evidenzdarlegung der **NVL COPD**

Die vorliegende Nationale VersorgungsLeitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien der GOLD Leitlinie [3]. Diese Evidenzkategorien gehen zurück auf eine Entwicklung des US National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI, <http://www.nhlbi.nih.gov>).

Tabelle 1: Evidenzdarlegung gemäß der GOLD Leitlinie [3]

Evidenz-kategorie n. GOLD	Quellen der Evidenz	Definition
A	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.
B	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventionsstudien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteilnehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichprobenumfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unterscheiden, oder wenn die Ergebnisse in gewisser Weise inkonsistent sind.
C	Nichtrandomisierte Studien, Beobachtungsstudien	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus unkontrollierten oder nichtrandomisierten Studien oder aus Beobachtungsstudien.
D	Expertenmeinung	Diese Kategorie wird nur verwendet, wenn eine Empfehlungsvergabe wertvoll erscheint, aber die verfügbare Literatur keine höhere Gruppierung zulässt. Der Gruppenkonsens gründet sich auf klinische Erfahrung oder Wissen, das nicht den weiter oben aufgeführten Kriterien entspricht.

Die Überleitung in Empfehlungsgrade ist in Tabelle 2 dargestellt und erfolgt unter Bezugnahme auf die Einteilung nach SIGN [14] und auf den aktuellen NVL Methoden-Report [7].

Tabelle 2: Überleitung der Evidenzgrade in Empfehlungsgrade

Evidenz-grad GOLD	Evidenz-grad SIGN	Empfehlungs-grad SIGN	Definition	Empfehlungs-grad NVL	Symbol NVL	Be-schreib-ung
A	I	A	Experimentelle Studien	A	↑↑	Starke Empfehl-ung
B	II					
C	II oder III	B oder C	Beobachtungs-Studien	B	↑	Empfeh-lung
D	IV	D	Experten-meinung	C	↔	Empfeh-lung offen

Neben dem Evidenzgrad orientiert sich der Empfehlungsgrad an weiteren Kriterien, die in das formale Konsensverfahren einfließen. Dabei werden

- die ethischen Verpflichtungen;
- die Patientenpräferenzen;
- die Effektstärken und die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die klinische Relevanz (Eignung der Effektivitätsmaße der Studie für die Versorgung, Relevanz der Kontrollgruppen und verwendeten Dosierungen, Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungsergebnissen);
- die pathophysiologischen und klinischen Plausibilitäten;
- die Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe der NVL;
- die Umsetzbarkeit der NVL in den ärztlichen Alltag (Leistungsfähigkeit, Ressourcenbedarf und -verbrauch etc.) und
- die Nahtstellen zwischen den Leistungserbringern berücksichtigt.

Eine ausführliche Darstellung zur Methodik der Evidenzdarlegung findet sich im Leitlinien-Report auf der Internetseite der **NVL COPD** (<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd>) unter der Rubrik „Methodik“. An dieser Stelle sind ausserdem unter dem Titel „Leitlinien-Synopse“ die einzelnen Empfehlungen der Quell- und Referenzleitlinien sowie die daraus abgeleiteten Evidenz- und Empfehlungsgrade dargestellt.

IV. Verwendete Abkürzungen

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)
AHB	Anschlussheilbehandlung
BA-Tube	Bronchitis Aid Tube
BDP	Beclometasondipropionat
BK (V)	Berufskrankheit (enverordnung)
BMI	Body Mass Index (Körpergewicht dividiert durch [Körpergröße zum Quadrat])
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRP	C-Reaktives Protein
CS	Corticosteroid (vgl. ICS)
CT/HR-CT	Computertomographie/hochauflösende (High Resolution) Computertomographie
DALY	Disability Adjusted Life Year
DLCO	CO-Diffusionskapazität
DMP	Disease Management Programm
EKG	Elektrokardiogramm
FEV ₁	expiratorische Einsekundenkapazität
FIV ₁	inspiratorische Einsekundenkapazität
FKW	Fluorkohlenwasserstoff
FRC/FRK	Funktionelle Residualkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKP	Ganzkörperplethysmographie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Huffing	Ausatemtechnik in Form kleiner Hustenstöße ohne Verschluss der Stimmritze
i.v.	Intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ICR	Interkostalraum
ICS	inhalatives Corticosteroid
IK	inspiratorische Kapazität
IPPB	intermittierende Überdruck-Inhalation / -Beatmung (Intermittent Positive Pressure Breathing)
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
KCO	CO-Transfer-Koeffizient (DLCO/VA)
KG	Körpergewicht
kPa	Kilo Pascal
LABA	langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (Long-Acting Beta2-Agonist)
LOT	Langzeitsauerstofftherapie (Longterm Oxygen Therapy)
Lsg.	Lösung
MEF 75/50/25	maximaler expiratorischer Fluss bei 75/50/25% im Thorax befindlicher (d.h. 25/50/75% ausgeatmeter) VK
min	Minute
Mio.	Millionen
mmHg	Millimeter Quecksilber(säule)
Mrd.	Milliarden
MTD	maximale Tagesdosis über einen limitierten Zeitraum
NIPPV	nichtinvasive Beatmung mit positivem Druck (Non-Invasive Positive Pressure Ventilation)
NIV	nichtinvasive Beatmung
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
O ₂	Sauerstoff
P(a)O ₂ /CO ₂	(arterieller) Sauerstoff-/Kohlendioxid-Partialdruck
PEP-Maske	Positive Expiratory Pressure Maske
RABA	raschwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (Rapid-Acting Beta2-Agonist)
Raw	Atemwegswiderstand
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SGRQ	Sankt Georg Fragebogen zur Lebensqualität
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sRAW	spezifischer Atemwiderstand
STIKO	ständige Impfkommision
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
V.a.	Verdacht auf
VA	alveoläres Volumen
VK	inspiratorische Vitalkapazität



A. Empfehlungen und Stellungnahmen

1. Definition, Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H1

Definition	Die COPD ist eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Corticosteroiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Hauptsymptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung.
Epidemiologie	Die Prävalenz der COPD in Deutschland ist nicht genau bekannt. Die Prävalenz der chronischen nichtobstruktiven Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung auf 10 bis 15 % geschätzt. Die COPD ist weltweit die vierthäufigste Todesursache und lag 2002 in Deutschland an 7. Stelle der Todesursachen (Statistisches Bundesamt). Es wird erwartet, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 an die 3. Stelle der weltweiten Statistik für Todesursachen vorrücken wird.

2. Management der COPD

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H2

Bausteine des COPD-Managements

- eine exakte Diagnose als Grundlage einer differenzierten Therapie (s. Kapitel 3 und 8);
- die Langzeittherapie der stabilen COPD (s. Kapitel 4 bis 7);
- Prophylaxe und Therapie der akuten Exazerbation (s. Kapitel 9 und 10);
- präventive Maßnahmen, insbesondere die Ausschaltung von Risikofaktoren (s. Kapitel 11);
- bei Bedarf Rehabilitation (s. Kapitel 12).

Ziele des COPD-Managements

- Verminderung der Progression der Erkrankung;
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit;
- Symptomlinderung und Verbesserung des Gesundheitsstatus;
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen;
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen;
- Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität;
- Reduktion der COPD-bedingten Letalität.

Behandlungsplan

Der Behandlungsplan umfasst:

- 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;
- das Management akuter Exazerbationen;
- bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen.
- Zudem stellt die pneumologische Rehabilitation als zeitlich umschriebene Komplexmaßnahme eine wichtige Komponente des Langzeitmanagements der COPD dar.

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

3. Diagnostik, Schweregradeinteilung und Differenzialdiagnose der COPD

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H3

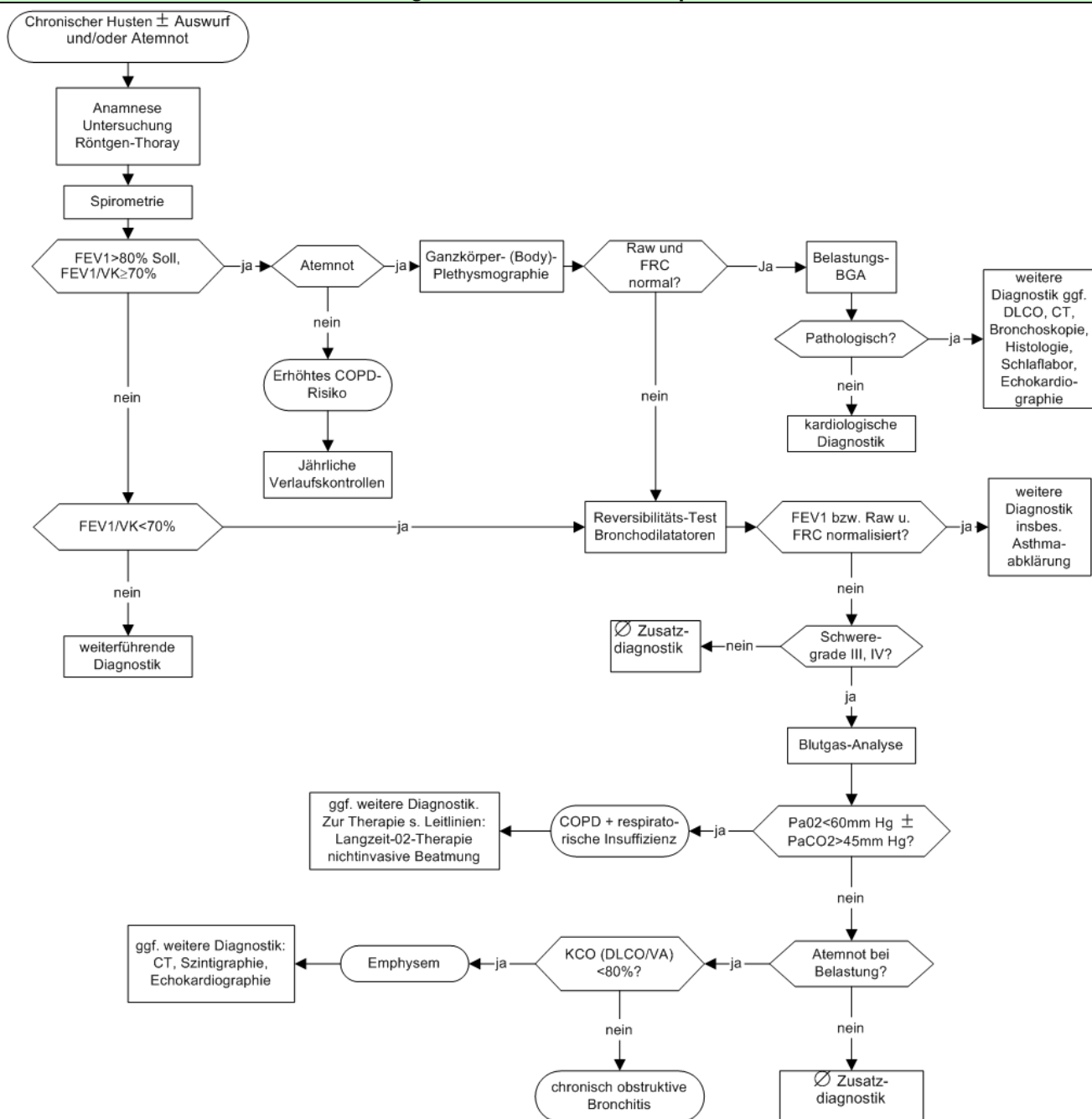


Abbildung 1: Diagnostik der COPD.

Der Algorithmus beschreibt die differenzierte Abklärung der COPD. Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis.

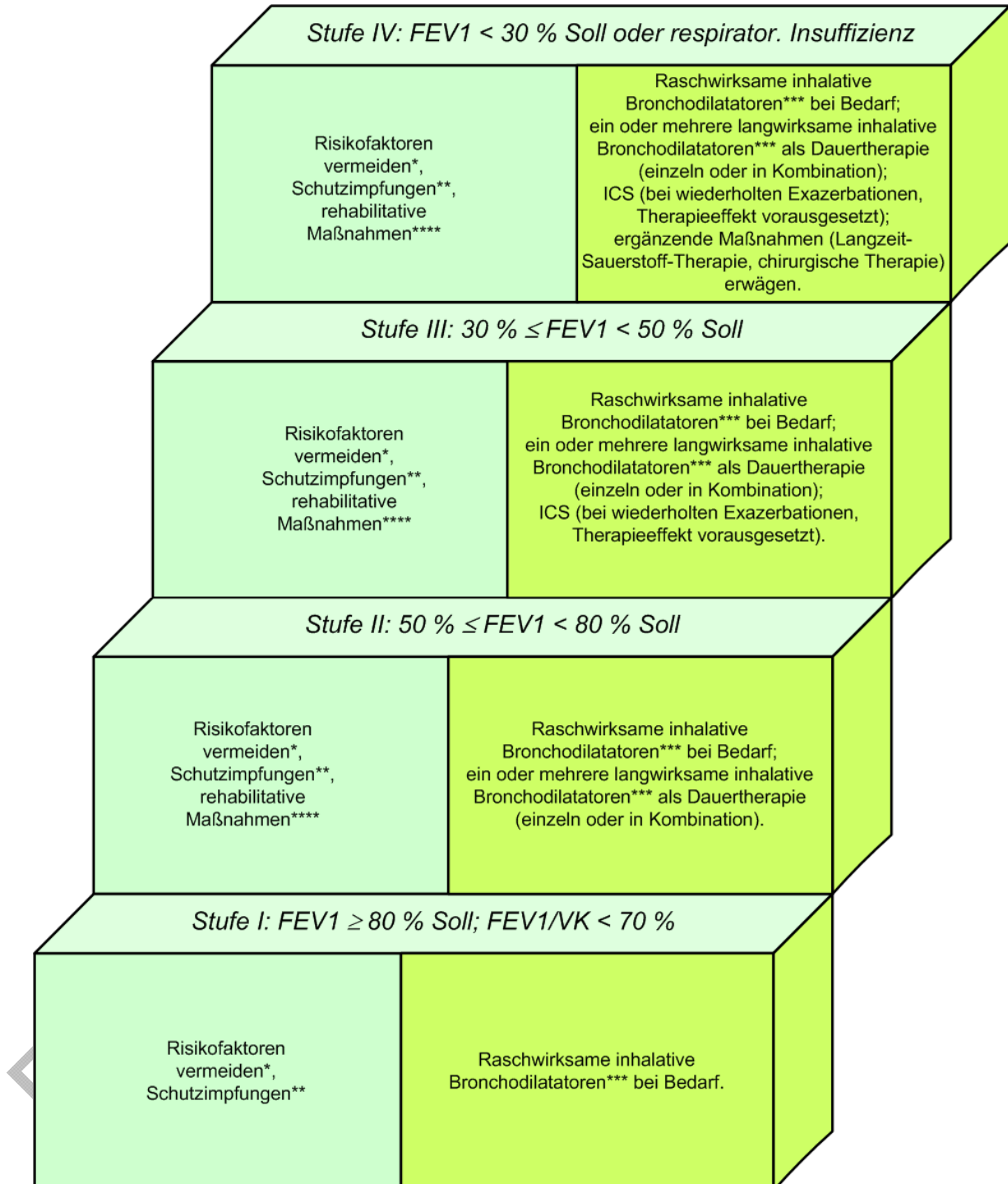
Diagnostik der stabilen COPD	
Bei Erhebung der Anamnese sollte gezielt gefragt werden nach:	• Husten; • Auswurf; • Atemnot unter Belastung; • Rauchgewohnheit (80 % der COPD-Patienten sind Raucher oder Exraucher); • inhalative Belastung am Arbeitsplatz; • Anzahl der Exazerbationen/Jahr; • Komorbidität; • Gewichtsverlust.
Im körperlichen Untersuchungsbefund sollte dokumentiert werden:	• pathologische Geräusche/Nebengeräusche; • verlängerte Expirationsdauer. In fortgeschrittenen Stadien: • Lippenzyanose; • periphere Ödeme; • pulmonale Kachexie.
Bei Patienten mit V. a. COPD sollte eine Spirometrie durchgeführt werden:	• forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde (FEV1); • inspiratorische Vitalkapazität (VK); • Verhältnis FEV1/VK ist < 70 %; • Reversibilitätstest zum Nachweis einer reversiblen Obstruktion (Asthma) mit: - o Bronchodilatoren: Zunahme der FEV1 (ΔFEV1) 15 bzw. 30 Minuten nach Gabe eines Beta-2-Sympathomimetikums bzw. Anticholinergikums um weniger als 15% des Ausgangswertes und weniger als 200 ml, - o Corticosteroide: ΔFEV1 < 15% nach 20-40 mg Prednisolonäquivalent/Tag oral über 2-3 Wochen oder inhalativ 1000 µg Beclomethasonäquivalent/Tag über 4 Wochen.
Laboruntersuchungen:	• Bei Exazerbationen ist die Bestimmung des Blutbildes und des CRP sinnvoll. • Bei Patienten mit Zeichen eines Lungenemphysems im Alter unter 45 Jahren sollte eine gezielte Untersuchung bezüglich eines Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangels durchgeführt werden.
Eine Blutgasanalyse sollte bei V.a. respiratorische Insuffizienz erfolgen:	• respiratorische Partialinsuffizienz: Erniedrigung des arteriellen O₂-Partialdruckes (< 60 mmHg); • Globalinsuffizienz: zusätzlich Erhöhung des arteriellen CO₂ Partialdruckes (> 45 mmHg).
Weitere diagnostische Maßnahmen und Verfahren sind:	• Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen bei Diagnosestellung, zur Differenzialdiagnose und zur Erfassung von Emphysemlasen; • Ganzkörperplethysmographie; • CO-Diffusionskapazität; • Belastungstests; • krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität (z. B. SGRQ).

Schweregrad-Einteilung der stabilen COPD		
Die Schweregrad-Einteilung der stabilen COPD erfolgt mittels FEV1 Werten (% vom Soll), gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators (nach Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD 2004).		
Schweregrad	Charakteristik	
0 (Risikogruppe)	- normale Spirometrie; - chronische Symptome (Husten, Auswurf).	
I (leichtgradig)	- FEV1 ≥ 80 % Soll; - FEV1/VK < 70 %; - mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe – evtl. bei starker körperlicher Belastung).	
II (mittelgradig)	50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll; - FEV1/VK < 70 %; - mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).	
III (schwer)	30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll; - FEV1/VK < 70 %; - mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).	
IV (sehr schwer)	- FEV1 < 30 % Soll oder FEV1 < 50 % Soll mit chronischer respiratorischer Insuffizienz; - FEV1/VK < 70 %.	
FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität); VK: inspiratorische Vitalkapazität; respiratorische Insuffizienz: arterieller O2-Partialdruck unter 60 mmHg mit oder ohne arteriellen CO2-Partialdruck über 45 mmHg bei Atmen von Raumluft auf Meeresniveau.		
Differenzialdiagnose		
Bei der Differenzialdiagnose der Obstruktion sollten unter anderem folgende Erkrankungen berücksichtigt werden: - Asthma; - Bronchiektasie; - zystische Fibrose; - diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit Obstruktion; - Bronchialwandinstabilität; - konstriktive Bronchiolitis obliterans (z. B. nach inhalativen Intoxikationen); - extrathorakale Obstruktion (Larynx, Trachea); - Tumoren im Bereich der Atemwege; - Lungenstauung mit Atemwegsobstruktion.		
Merkmal	COPD	Asthma
Alter bei Erstdiagnose	Meist 6. Lebensdekade.	Meist Kindheit, Jugend.
Tabakrauchen	Überwiegend Raucher.	Kein Kausalzusammenhang.
Atemnot	Bei Belastung.	Anfallsartig auftretend.
Allergie	Selten.	Häufig.
Reversibilität der Obstruktion	Nicht voll reversibel, progredient.	Gut reversibel: Δ FEV1 > 15 %, variabel, episodisch.
Ansprechen auf Corticosteroide	Gelegentlich.	Regelhaft vorhanden.

4. Therapie der stabilen COPD

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H4

Die Therapie von COPD-Patienten sollte sich an folgendem Stufenplan orientieren:



- * Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).
- ** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken (siehe Empfehlungen in Kapitel 10).
- *** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin (siehe Empfehlungen in Kapitel 4).
- **** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.

5. Medikamentöse Therapie	
Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H5	
Bronchodilatoren	
- Bei Bedarf werden inhalative raschwirksame Bronchodilatoren wie folgt empfohlen: Inhalative raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium). - Für die Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen (vgl. „Stufenplan zur Therapie der stabilen COPD“, s. Kapitel 4).	↑↑
- Die Kombination aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und raschwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum hat gegenüber Einzelsubstanzen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt. - Für Theophyllin sind ebenfalls bronchodilatatorische Effekte nachgewiesen worden. Die Gabe von Theophyllin soll wegen der geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Einsatz von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika erfolgen.	↑↑
Corticosteroide	
- Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 < 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erfordern. - Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. - Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt in den Lungenfunktionsdaten abbildet.	↑
Eine Langzeit-Therapie mit oralen Corticosteroiden wird <u>nicht</u> empfohlen.	↑↑
Mukopharmaka	
Der Einsatz von N-Acetylcystein, Ambroxol und Myrtol zur Sekretelimination wird <u>nicht</u> allgemein empfohlen.	↑
Antitussiva	
Bei produktivem Husten ist die Einnahme von Antitussiva <u>nicht</u> indiziert; bei nicht-produktivem nächtlichem Husten kann der Einsatz von Antitussiva zeitlich befristet indiziert sein.	↑

6. Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H6

Werden Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika bei akuter Atemnot mittels Vernebler bzw. intermittierender Überdruckinhalation (IPPB) appliziert, kommt es zu einer Zunahme der Wirksamkeit. Dies 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. 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.

- Patienten sollen in der korrekten Inhalationstechnik angeleitet werden und diese bis zur sicheren Beherrschung üben. Die korrekte Inhalationstechnik soll vom Arzt oder einer medizinischen Fachkraft überprüft werden.



7. Nichtmedikamentöse Therapie der stabilen COPD		
Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H7		
Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen haben bei der COPD einen hohen Stellenwert. Zu nennen sind:		
• körperliches Training; • Patientenschulung; • Atemphysiotherapie; • Ernährung;	• Hilfsmittelversorgung; • Langzeitbehandlung mit Sauerstoff; • Heimbeatmung.	
Körperliches Training		
• Körperliches Training führt bei COPD-Patienten ab mäßigem Schweregrad zur Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit und zur Verringerung der Exazerbationsrate. Körperliches Training soll daher Teil der Langzeittherapie sein.		↑↑
Patientenschulung		
Jeder Patient mit COPD sollte Zugang zu einem strukturierten, evaluierten und zielgruppenspezifischen Schulungsprogramm erhalten und ärztlicherseits regelhaft zur Teilnahme motiviert werden. Nachschulungen nach spätestens zwei Jahren sind sinnvoll.		
Wirkung	Strukturierte COPD Patientenschulung kann bewirken: • verbesserte Inhalationstechnik der Medikamente; • Verbesserung der Selbstkontrolle der Erkrankung; • Verringerung der Zahl von akuten Exazerbationen und Notfallbehandlungen.	
Inhalte	Wichtige Schulungsinhalte sind: • Krankheitslehre, Risikofaktoren und deren Reduktion bzw. Elimination (insbesondere Tabakentwöhnung); • Monitoring von Symptomen; • Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen und Bronchialinfekten einschließlich schweregradadaptierter Selbstmedikation; • korrekte Inhalationstechnik; • atemphysiotherapeutische Selbsthilfemaßnahmen; • Motivation zum körperlichen Training.	
Patienten mit schwergradiger COPD sollten ggf. zusätzlich Informationen über Komplikationen, die apparative Therapie mittels Langzeitsauerstoffbehandlung bzw. intermittierende Selbstbeatmung erhalten.		
Die Schulung von COPD-Patienten sollte <u>nicht</u> gemeinsam mit der Schulung von Asthma-Patienten erfolgen, da sich die Schulungsinhalte deutlich unterscheiden. Ein wichtiger Schwerpunkt der Schulung sollte das Verhalten bei einer Exazerbation sein.		
Physiotherapie		
Hauptziele der Atemphysiotherapie sind eine Erleichterung der erschwerten Atmung in Ruhe und unter Belastung sowie eine Verbesserung der Hustentechnik.		
Selbsthilfetechniken bei Atemnot	Selbsthilfetechniken bei Atemnot sind vor allem die „atemerleichternden Körperstellungen“ (z. B. Kutschersitz) und die „dosierte Lippenbremse“. Sie bewirken eine Erleichterung der Atmung durch Entlastung des Brustkorbes vom Gewicht des Schultergürtels und eine Absenkung erhöhter Atemwegswiderstände. Wesentlich ist das Erlernen dieser atemtherapeutischen Maßnahmen im beschwerdearmen Intervall.	
Atemtechniken bei Belastung	Wichtig ist die Anwendung der o. g. Atemtechniken insbesondere auch unter alltagsrelevanten Belastungen, z. B. durch ein gezieltes ADL-Training (Aktivitäten des täglichen Lebens, z. B. „Geh- und Treppensteig-Training“).	
Hustentechniken	• Aktive Hustentechniken wie „Huffing“ oder „forcierte Lippenbremse“ und die Anwendung von PEP-Systemen mit oder ohne Oszillation (Cornet, Flutter, PEP-Maske, BA-Tube u. a.) sollen das Abhusten erleichtern. • Passive krankengymnastische Techniken der Sekretmobilisation (Lagerungsdrainage, Abklopfen) sind begründeten Einzelfällen vorbehalten (z. B. Bronchiektasepatienten).	

Ernährung	
Unterernährung und ungewollter Gewichtsverlust sind bei COPD-Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Daher ist die regelmäßige Kontrolle des BMI und des Körpergewichtsverlaufes angezeigt. • Als Gewichtsverlust ist eine Abnahme des Körpergewichts um > 10 % in den letzten 6 Monaten oder um > 5% im letzten Monat zu werten. In diesen Fällen ist es das Ziel der Ernährungstherapie, mittels oraler Nährstoffzufuhr – ggf. Ernährungssupplementierung – eine Gewichtszunahme zu erzielen. • Dabei ist jedoch der Effekt einer alleinigen Ernährungstherapie auf körperliche Leistungsfähigkeit, Lungenfunktion und Prognose bisher nicht gesichert. Sinnvoll erscheint insbesondere die Kombination der Ernährungstherapie mit körperlichem Training, z. B. im Rahmen eines Rehabilitationsprogrammes.	
Hilfsmittelversorgung	
• Hilfsmittelversorgung: z. B. Rollator, „Dritte Hand“, Verlängerungen für Schuhlöffel oder Bürsten, Waschbretter (um ein Sitzen in der Badewanne zu ermöglichen) u. a. • Wichtig ist neben der korrekten Hilfsmittelverordnung eine suffiziente Hilfsmittelberatung einschließlich Hilfsmitteltraining, was z. B. insbesondere im Rahmen der Rehabilitation erfolgen kann.	
Langzeitbehandlung mit Sauerstoff	
• Bei Patienten mit chronischer Hypoxämie in Ruhe (arterieller Sauerstoffpartialdruck ≤ 55 mmHg) ist eine Langzeit-Sauerstoff-Behandlung indiziert; falls ein Cor pulmonale vorliegt, bereits bei einem $pO_2 < 60$ mmHg. Die Anwendungsdauer sollte mindestens 16 Stunden pro Tag betragen.	↑↑
• Bei Patienten mit einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes ≤ 55 mmHg bei körperlicher Belastung und Besserung der Gehstrecke durch Sauerstoffgabe ist eine Therapie mit mobilem Flüssigsauerstoff auch dann indiziert, wenn der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe noch normal ist.	↔
Heimbeatmung	
Bei Patienten mit Hyperkapnie kann die Überlastung der Atemmuskulatur durch eine nichtinvasive Beatmung unter akuten und häuslichen Bedingungen vermindert werden. Diese Therapiemaßnahme hat ihren Stellenwert sowohl in der Exazerbation, als auch in der Langzeitbehandlung der stabilen COPD.	

8. Diagnostik der akuten Exazerbation

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H8

Akute Verschlechterungen des Befindens mit Zunahme von Husten, Auswurf und/oder Atemnot im Rahmen einer Exazerbation bedürfen einer zusätzlichen medikamentösen Therapie. Die Hauptursachen sind Bronchialinfekte.

Definition und Ursachen akuter Exazerbationen

Definition	- akute Verschlechterung, erkennbar an einer Zunahme von Atemnot, Husten, Auswurf, Obstruktion oder thorakaler Beklemmung (selten Fieber), die eine Änderung der Behandlung erforderlich macht; - besonders in den Stadien II bis IV der COPD; - oft während der kalten Jahreszeit.
Ursachen	- virale Infekte; - bakterielle Infekte; - Luftverunreinigung (Smog); - atemdepressive Medikamente; - Unfälle mit Thoraxbeteiligung; - Komorbidität z. B. kardialer Genese.
- Die Bewertung der Schwere einer Exazerbation richtet sich nach den Vorbefunden (Symptome, Lungenfunktion, arterielle Blutgase, Laborwerte) und begleitenden Erkrankungen. - Bei klinisch relevanter Exazerbation sollte stets eine Lungenfunktionsanalyse angestrebt und eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. - Labordiagnostik (Blutbild und CRP), EKG und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen werden empfohlen. - Die mikrobiologische Sputumdiagnostik ist bei purulentem Sputum in der Regel entbehrlich, und muss erst nach Versagen der initialen antibiotischen Therapie durchgeführt werden.	



9. Therapie der akuten Exazerbation

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H9

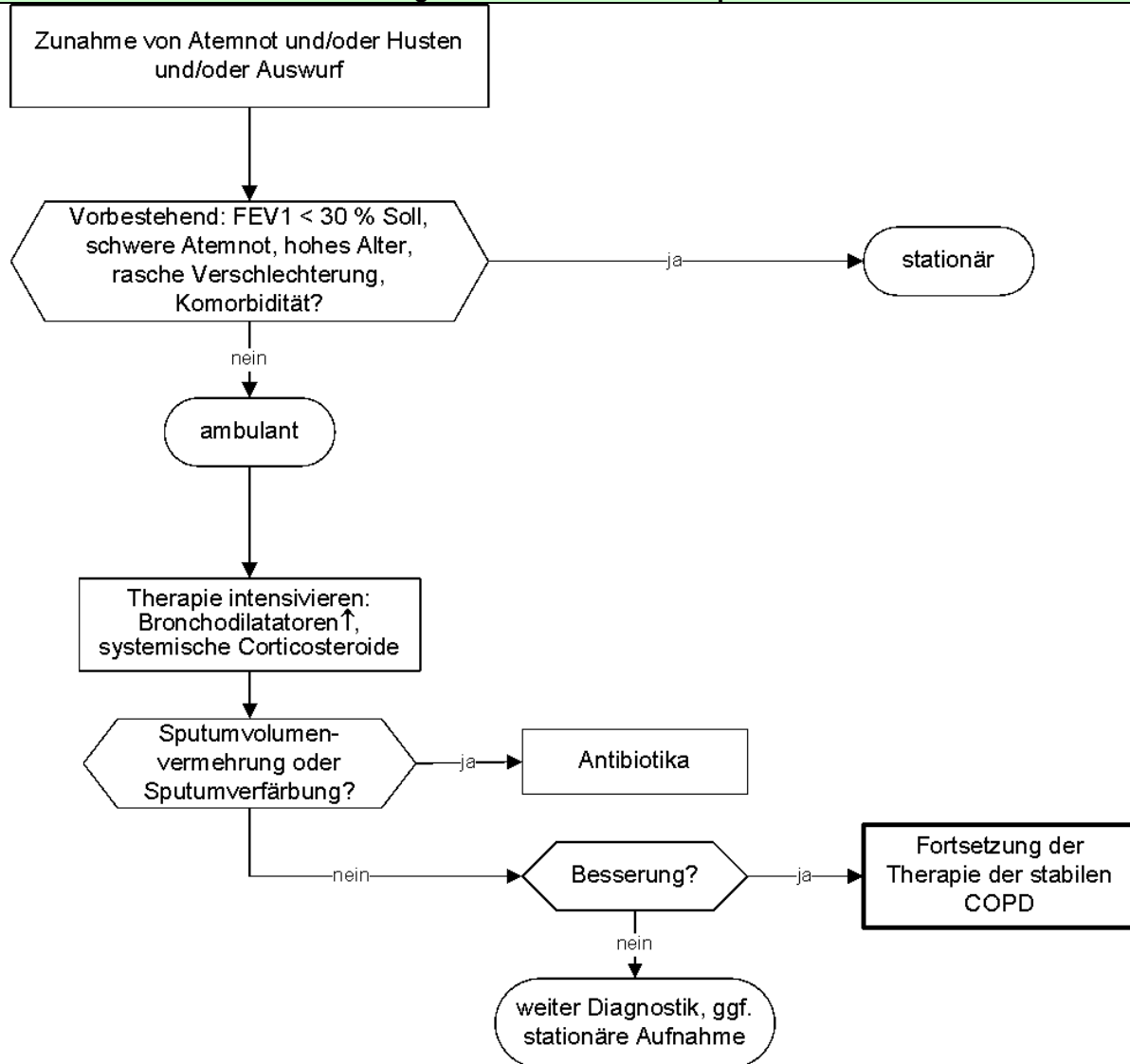


Abbildung 2: Management der Exazerbation der COPD

Differenzialindikation zur stationären Therapie/ intensivmedizinischen Versorgung

Folgende Kriterien sind bei der Indikationsstellung für eine stationäre bzw. intensivmedizinische Behandlung bei Patienten mit COPD-Exazerbation zu berücksichtigen:

Stationäre Behandlung	Aufnahme auf die Intensivstation
• schwere Atemnot; • schlechter Allgemeinzustand; • rasche Progredienz der Symptomatik; • Bewusstseinstörung; • Zunahme von Ödemen und Zyanose; • kein Ansprechen auf die Therapie; • diagnostische Unklarheiten; • bedeutsame Komorbidität; • höheres Lebensalter; • unzureichende häusliche Betreuung.	• schwere Atemnot mit fehlendem Ansprechen auf die Notfalltherapie; • komatöser Zustand; • persistierende Hypoxämie (paO₂ < 50 mmHg) trotz O₂-Gabe; • schwere oder progrediente Hyperkapnie (paCO₂ > 70 mmHg); • respiratorische Azidose (pH < 7,35); • Kreislaufinsuffizienz.

↔

Medikamentöse Therapie der Exazerbation	
- Bei Exazerbation soll die Therapie mit Bronchodilatoren intensiviert werden (z. B. initial 1-2 Hübe eines raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums und 2 Hübe eines raschwirksamen Anticholinergikums alle 10 bis 15 Minuten). - Zugelassene Medikamentendosen können in Einzelfällen situationsabhängig überschritten werden. In hohen Dosen nimmt die Nebenwirkungsrate des jeweils eingesetzten Pharmakons zu (z. B. Herzrhythmusstörungen, Tremor, Unruhezustände bei Beta-2-Sympathomimetika oder Theophyllin).	↑↑
Theophyllin sollte auch bei Exazerbation erst nach Gabe von Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika und systemischen Corticosteroiden eingesetzt werden.	↑
Eine Gabe systemischer Corticosteroide (20-40 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) soll maximal für 14 Tage erfolgen, denn eine längere Behandlung bringt keine zusätzlichen Vorteile.	↑↑
Antibiotika sollten nur bei Verdacht auf einen bakteriellen Infekt gegeben werden, der eher wahrscheinlich ist bei vermehrtem Sputumvolumen und Purulenz.	↑
Sauerstoff-Behandlung	
Der PaO₂ soll ≥ 60 mmHg betragen und wird über Blutgasanalysen eingestellt. Ein Anstieg des PaCO₂ ohne Bewusstseinstörung ist in der Regel klinisch unbedeutend.	↑↑
Beatmung	
Die Indikation zur Beatmung besteht unter Beachtung des klinischen Bildes bei: - Exazerbationen mit respiratorischer Insuffizienz; - unbekannten COPD-Patienten: PaO₂ < 60 mmHg und PaCO₂ > 50 mmHg unter O₂-Zufuhr bzw. bei pH < 7,35; - bekannter respiratorischer Insuffizienz: PaO₂ < 50 mmHg und PaCO₂ > 70 mmHg und pH < 7,35.	↑
- Als bevorzugte Form der Beatmung wird die nichtinvasive Beatmung (NIPPV, non-invasive positive pressure ventilation) über eine Maske empfohlen. Falls keine Ausschlusskriterien für die NIPPV vorliegen, ersetzt sie in 75-80% der Fälle die Intubation. - Invasive Beatmung ist indiziert bei Patienten, die für eine nichtinvasive Beatmung ungeeignet sind oder falls die nichtinvasive Beatmung nicht innerhalb von zwei Stunden zu einer Besserung führt.	↑↑
Im Vergleich zur invasiven Beatmung mit Intubation hat die nichtinvasive Beatmung mit positivem Druck (NIPPV) folgende Vorteile: sie - verkürzt 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.	↑↑
Betreuung des Patienten nach akuter Exazerbation	
- Vor Entlassung aus stationärer Behandlung soll der COPD-Patient einen schriftlichen Medikamentenplan erhalten und die Inhalationstechnik ausreichend eingeübt haben. - Die Indikation zu Anschlussrehabilitation (Anschlussheilbehandlung) bzw. ambulanten rehabilitativen Maßnahmen und/oder Langzeit-Sauerstoff-Therapie soll geprüft und diese organisatorisch vorbereitet werden. - Behandlungsempfehlungen sind schriftlich zu fixieren.	↑↑

10. Prophylaxe der akuten Exazerbation

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H10

Empfohlene Maßnahmen:

- Raucherentwöhnung;
- Meidung von inhalativen Noxen und Kälte (Arbeitsplatz, Hobby);
- Schutzimpfungen (Influenza, Pneumokokken);
- Gabe inhalativer Anticholinergika;
- Gabe inhalativer Corticosteroide (ICS);
- Gabe langwirksamer Beta-2-Sympathomimetika;
- Patientenschulung.

11. Maßnahmen zur COPD-Prävention

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H11

Die Prävention spielt bei der Verhinderung und der Behandlung der COPD eine wesentliche Rolle.

Wesentliche Maßnahmen:

- Verzicht auf Tabakrauchen/Raucherentwöhnung;
- Arbeitsplatzhygiene/Vermeidung berufsbedingter Noxen;
- Schutzimpfungen (Influenza, Pneumokokken).

- Der behandelnde Arzt soll die Rauchgewohnheiten seiner Patienten regelmäßig dokumentieren und bei jedem Patientenkontakt dringend zur Abstinenz raten, bzw. weitere Hilfestellungen zur Raucherentwöhnung anbieten (z. B. Informationsmaterialien und medikamentöse Entwöhnungshilfen). ↑↑

- Die Influenzaschutzimpfung sollte COPD-Patienten einmal jährlich empfohlen werden. ↑

- Die Pneumokokkenschutzimpfung sollte COPD-Patienten empfohlen werden. ↑

12. Rehabilitation

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H12

Bei der pneumologischen Rehabilitation handelt es sich um ein Komplexangebot zur Beeinflussung von bio-psycho-sozialen Krankheitsfolgen bestehend aus:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tabakentwöhnung; • medikamentöser Therapie; • körperlichem Training; • Patientenschulung; • Physiotherapie/Ergotherapie; | <ul style="list-style-type: none"> • Ernährungstherapie; • Hilfsmittelversorgung; • psychosozialen Support; • Sozialmedizin. |
|--|--|

- Die ambulante oder stationäre pneumologische Rehabilitation soll insbesondere bei COPD-Patienten ab einem mittleren Schweregrad und auch bei höherem Lebensalter durchgeführt werden als wirksame Komponente des langfristig ausgerichteten Managements der COPD. ↑↑
- Die Reha-Maßnahmen müssen dauerhaft durch weitere ambulante Maßnahmen ergänzt werden, z. B. Lungensport.

13. Versorgungskoordination

Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H13

Die Betreuung von Patienten mit COPD erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein.

Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung der Patienten und die Koordination der Versorgung sowie deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms erfolgt grundsätzlich durch den Hausarzt (ggf. Pneumologen).

Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient durch einen pneumologisch besonders qualifizierten, an der fachärztlichen Versorgung teilnehmenden Arzt/durch eine qualifizierte Einrichtung betreut werden, auch zur Langzeitbetreuung, Dokumentation und Koordination der weiteren Maßnahmen im strukturierten Behandlungsprogramm.

Bei Patienten, die sich in kontinuierlicher Betreuung des Facharztes/der qualifizierten Einrichtung befinden, hat dieser/diese bei einer Stabilisierung des Zustandes zu prüfen, ob eine Rückverweisung an den Hausarzt möglich ist.

- Mit zur Betreuungsaufgabe des Hausarztes gehört die regelmäßige Erfassung des klinischen Bildes, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lungenfunktion sowie des Risikostatus. Die erforderliche Frequenz der Untersuchung ist abhängig von der Krankheitsschwere.



Messgrößen für Qualitätsmanagement:

Wenn ein internes Qualitätsmanagement eingeführt ist, sollte dies für die Versorgung von Patienten mit COPD die regelmäßige eigene Rechenschaftslegung insbesondere über die folgenden Kenndaten beinhalten:

- Anteil der Raucher/erreichte Nichtraucherzahl;
- Zahl von Notfallbehandlungen im Halbjahr;
- Anteil geschulter Patienten für die Inhalationstechnik sowie für den Umgang mit einer Exazerbation.

Überweisung: Behandelnder Arzt zum qualifizierten Facharzt bzw. zur qualifizierten Einrichtung

Insbesondere bei folgenden Indikationen/Anlässen ist zu prüfen, ob eine Überweisung/Weiterleitung zur Mitbehandlung und zur erweiterten Diagnostik von Patienten zum jeweils qualifizierten Facharzt/zur qualifizierten Einrichtung erfolgen soll:

- bei unzureichendem Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung;
- wenn eine Dauertherapie mit Corticosteroiden erforderlich wird;
- nach vorausgegangener Notfallbehandlung;
- zum Beenden einer antientzündlichen Dauertherapie;
- bei bedeutsamer Komorbidität;
- bei Verdacht auf berufsbedingte Atemwegserkrankungen.

Chirurgische Interventionen:

Die Indikationsstellung für spezielle operative Therapieverfahren für Patienten mit COPD, wie z. B. Bullektomie, Lungenvolumenresektion oder Lungentransplantation, sollte in Kooperation von Pneumologen mit Thoraxchirurgen an Fachzentren erfolgen. Bei allen anderen Operationen sollte das **perioperative Management der COPD-Patienten ab mittlerem Schweregrad** in Abstimmung mit den betreuenden Pneumologen und Hausärzten durchgeführt werden.

Einweisung in ein Krankenhaus

In folgenden Situationen ist eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig:

- Hinweis auf schwere Exazerbation (s. Kapitel 8);
- trotz intensiver ambulanter Behandlung progredienter Verlauf;
- unzureichende häusliche Betreuung.

Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme	
Vor dem Hintergrund der derzeitigen rechtlichen Situation besteht die Indikation zur Rehabilitation, wenn trotz adäquater kurativer Behandlung beeinträchtigende körperliche oder psychosoziale Krankheitsfolgen persistieren, die die Möglichkeiten von alltagsrelevanten Aktivitäten und der Teilhabe am normalen privaten, öffentlichen oder beruflichen Leben behindern.	
Wichtige spezielle Indikationen sind daher z. B.:	• persistierende COPD-Symptome; • Gefährdung der Erwerbsfähigkeit; • drohende Pflegebedürftigkeit sowie • die Notwendigkeit von reha-spezifischen nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. ◦ medizinische Trainingstherapie, ◦ Physiotherapie, ◦ Schulung oder ◦ psychosoziale Hilfe • Anschlussrehabilitation (AHB) nach notwendiger akutstationärer Behandlung einer COPD Exazerbation.

14. Berufsbedingte COPD	
Hintergrund und Evidenz: s. Kapitel H14	
• Berufsbedingte Atemwegserkrankungen sollten durch eine Reduktion der inhalativen Noxen vermindert werden.	↑

15. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement
Hintergrundinformation und Fundstellen: s. Kapitel H15
Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen. Empfehlungen zum Qualitätsmanagement in der hausärztlichen Versorgung: s. Kapitel 13.

H. Hintergrund und Evidenz

H 1. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 1: Definition, Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung

Definition

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 Corticosteroiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist.

Die meisten Patienten mit chronischem Husten und Auswurf entwickeln keine obstruktive Lungenerkrankung, sondern leiden an einer nichtobstruktiven chronischen Bronchitis („simple chronic bronchitis“). Nach der WHO-Definition [15] 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 [16]. 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.

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

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 % geschätzt. Der Anteil der chronisch obstruktiven Bronchitis – Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion - an der Gesamtprävalenz ist nicht genau bekannt [17].

Querschnittsuntersuchungen in Deutschland haben gezeigt, dass bei etwa 14 % der erwachsenen Bevölkerung mit einer Einschränkung der Lungenfunktion zu rechnen ist [17]. 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 [18] 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 [19; 20], sodass 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 schweregradgewichteten Behinderung (DALY: disability adjusted life year) gelebt wurden – von Rang 12 auf Rang 5 der 15 weltweit häufigsten Erkrankungen vorrücken wird [17; 21].

Die Krankheitskosten, die durch die Lungenerkrankungen verursacht werden, sind hoch, sie werden jedoch meistens auf die chronische Bronchitis bezogen. Diese Gesamtkosten belaufen sich auf ca. 5,9 Milliarden

Euro im Jahre 1991 und 8,4 Mrd. Euro im Jahre 1998. In den USA belaufen sich die gesamtwirtschaftlichen Kosten der COPD für Morbidität und Mortalität im Jahre 1993 auf 23,9 Mrd. US-Dollar. Im Durchschnitt verursacht daher ein COPD-Patient pro Jahr Kosten in Höhe 1 522 US-Dollar [22]. In Deutschland betragen aus volkswirtschaftlicher Sicht die durchschnittlichen jährlichen Kosten bei der COPD 3 027 Euro pro Patient, wobei Krankenhausaufenthalte mit 26 %, Medikamente mit 23 %, die Frührente mit 17 % und die Rehabilitation mit 1,5% zu diesen Kosten beitragen. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung lagen die Kosten pro Patient bei Euro 1 944 [23].

Krankenhausstatistiken weisen seit 1996 für alle obstruktiven Atemwegserkrankungen 2,7 Mio. Krankenhaustage in Deutschland auf, der weitaus größte Teil dürfte zu Lasten der chronischen Bronchitis und ihrer Folgen gehen. Hochgerechnet aus den Angaben der AOK verursacht die COPD das höchste Kontingent an Arbeitsunfähigkeitstagen von allen chronische Lungenkrankheiten [17]. Die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten betragen, zurückhaltenden Schätzungen zufolge, etwa 5,93 Mrd. Euro. Nach einer prospektiven Krankheitskostenstudie an 785 COPD-Patienten fallen hochgerechnet direkte Kosten von 4,5 und indirekte Kosten von 3,94 Mrd. Euro 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 % [24]. 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

Die COPD wird, funktionell gemessen an der FEV1, in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt. Dennoch lässt sich bei einem Patienten mit einer FEV1 von ca. 50 % nur ungenau die Mortalität voraussagen. Mittels des Bode-Index, welcher zusätzlich den Body Mass Index, das Dyspnoeempfinden des Patienten und seine Belastbarkeit berücksichtigt, lässt sich eine bessere Vorhersage treffen. Hier zeigt sich, dass Patienten mit einem hohen Bode-Index eine schlechte Lebenserwartung haben. Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens gekennzeichnet, insbesondere auch hervorgerufen durch rezidivierende Exazerbationen [25].

H 2. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Management der COPD

Wesentlich für das Management der COPD [3] sind:

- eine exakte Diagnose als Grundlage einer effektiven und differenzierten Therapie;
- präventive Maßnahmen, insbesondere die Ausschaltung von Risikofaktoren;
- die Langzeittherapie;
- die Behandlung akuter Exazerbationen;
- bei Bedarf Rehabilitation.

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 (s. Tabelle 3) 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 Therapieplans 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 Corticosteroiden 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 kostenintensive Hospitalisationen zu minimieren.

Eine effiziente Therapie muss die Auswirkungen der COPD auf andere Organsysteme sowie Komorbiditäten, etwa eine Herzerkrankung, berücksichtigen.

H 3. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Diagnostik, Schweregradeinteilung und Differenzialdiagnose der COPD

Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome, von Risikofaktoren (s. Tabelle 3) und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion.

Bei Patienten mit chronischem Husten und Auswurf sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden, auch dann, wenn sie keine Atemnot verspüren. Für die Diagnosestellung und für die Abschätzung des Schweregrades ist die Spirometrie die am besten validierte lungenfunktionsanalytische Methode [26]. 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.

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 (s. Tabelle 3) in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer nach Gabe von Bronchodilatoren allenfalls gering reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert.

Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD

Genuine Faktoren	• genetische Prädisposition (z. B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel [27]); • bronchiale Überempfindlichkeit [28]; • Störungen des Lungenwachstums [29-32].
Erworbene Faktoren	• inhalativer Tabakkonsum [33-37]; • berufsbedingte Stäube; • allgemeine Luftverschmutzung [38]; • häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit [38].

Diagnostisches Vorgehen

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

Wenn Atemnot angegeben wird, obwohl die Messwerte für absolute und relative Einsekundenkapazität (FEV₁) 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 [39]. Außerdem ist die ganzkörperplethysmographisch bestimmte Resistance im Gegensatz zur FEV₁ eine valide Kenngröße zur Beurteilung der Dauerbelastung der Atempumpe bei Patienten mit COPD [40]. Daher sollte der Patient mit einer chronischen Bronchitis und 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 [41]). Ganzkörperplethysmographie, arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung sowie die Messung des CO-Transfers sind beim niedergelassenen Pneumologen und in den Fachabteilungen der Krankenhäuser etabliert.

Anamnese

Chronischer Husten ist oft das Initialsymptom der COPD [42]. 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 (s. Tabelle 3);
- Angaben über Asthma, Allergien, Sinusitiden, Nasenpolypen, Atemwegsinfekte und andere Atemwegserkrankungen;
- 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 differenzialdiagnostisch Lungenkrankheiten mit restriktiver Ventilationsstörung, Stenosen im Bereich der zentralen Atemwege, Lungenembolien und nicht pulmonale Ursachen wie Übergewicht, Trainingsmangel, Herzerkrankungen, Hyperthyreose, metabolische Azidose oder schwere Anämie zu berücksichtigen.

Körperliche Untersuchung

Bei Patienten mit geringer Ausprägung der COPD kann der körperliche Untersuchungsbefund unauffällig sein [43].

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 gekennzeichnet:

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

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 bzw. ausgeschlossen werden können. Sie trägt zur Diagnose der COPD durch Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik bei und ist nicht in der Lage, ein leichtgradiges Lungenemphysem zu erfassen [44].

Lungenfunktionsdiagnostik

In allen Verdachtsfällen und bei allen Schweregraden der COPD sowie zur Differentialdiagnose 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 Einsekundenkapazität (FEV₁), der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) und die Bestimmung des Verhältnisses FEV₁/VK 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 [6; 26].

Normale Werte der FEV₁/VK 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 (FRK) bzw. des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV), einer Erniedrigung der CO-Diffusionskapazität (DLCO), sowie 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 FEV₁/VK vor.

Neuere Untersuchungen belegen, dass durch Messungen der inspiratorischen Einsekundenkapazität (FIV₁, [45]) und der inspiratorischen Kapazität (IK, [46-48]) wertvolle zusätzliche Informationen über die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten mit COPD gewonnen werden können, die mit dem Ausmaß der Dyspnoe besser korrelieren als die FEV₁.

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 [49; 50].

A. Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren

Die Messung der Reaktion der Atemwegsobstruktion auf Bronchodilatoren (raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika) ist vor allem zur Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD notwendig. Die nach Inhalation von Bronchodilatoren bestimmte FEV₁ ist einer der besten Prädiktoren der Langzeitprognose [51; 52]. 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. Raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika sollten mindestens 6 Stunden, raschwirksame Anticholinergika 6-12 Stunden, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika 12 Stunden, retardierte Theophyllinpräparate und Tiotropium 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden.

Die Messungen der FEV₁ erfolgen vor und 15 Minuten nach Inhalation eines raschwirksamen 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 [53; 54]. Wegen des individuell unterschiedlichen Ansprechens sollte der für die Dauertherapie verordnete Bronchodilator 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 [55-58].

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

B. Reversibilitätstests mit Corticosteroiden

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

Die Datenlage zu Reversibilitätstests mit Corticosteroiden bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Asthma und COPD ist uneinheitlich.

Die Reaktion der postbronchodilatatorischen FEV₁ auf Corticosteroide in einer stabilen Phase der Erkrankung kann durch eine maximal 2-wöchige orale Applikation von täglich 20-40 mg Prednisolon ermittelt werden oder durch eine nebenwirkungsärmere 2x tägliche Inhalation von 1 000 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 Corticosteroiden regelhaft gut an, COPD-Patienten nur in einer Größenordnung von 10-20 % [59]. Bei Ansprechen der FEV₁ sollte der Patient mit inhalativen Corticosteroiden behandelt werden.

C. Prüfung der Wirksamkeit einer Langzeit-Therapie mit inhalativen Corticosteroiden

Der einfachste Weg, COPD-Patienten zu identifizieren, die auf eine Behandlung ansprechen, ist ein Behandlungsversuch mit inhalativen Corticosteroiden in einer Tagesdosis von 1 000 µg BDP oder äquivalenten Dosierungen von Budesonid, Flunisolid, Fluticason bzw. in FKW-gelöstem BDP. Eine positive Reaktion kann anhand einer Reduktion von Exazerbationen oder einer Zunahme der postbronchodilatatorischen FEV₁ um mindestens 200 ml und 15 % gegenüber dem Ausgangswert [60], 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 Corticosteroid in der Langzeittherapie behandelt werden (siehe Stufenplan zur Therapie der stabilen COPD, Kap. 4).

Weitere Untersuchungen

Bei Patienten mit leichtgradiger COPD ist die zusätzliche Bestimmung weiterer Kenngrößen der Lungenfunktion nicht indiziert. Bei Patienten der Schweregrade III und IV 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 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 (DLCO) zur Abschätzung der funktionellen Auswirkungen eines Lungenemphysems.

A. Arterielle Blutgasanalyse

Eine arterielle Hypoxämie und eine Hyperkapnie werden bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen. Eine respiratorische Insuffizienz liegt bei paO_2 -Werten $< 8,0 \text{ kPa}$ ($< 60 \text{ mmHg}$) mit oder ohne Hyperkapnie ($\text{paCO}_2 > 6,0 \text{ kPa}$ ($> 45 \text{ mmHg}$)) bei Atmung von Raumluft vor.

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 CO_2 -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 [61].

B. CO-Diffusionskapazität

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität (DLCO) wird üblicherweise nach der single breath-Methode durchgeführt. Sie ist eine wichtige Kenngröße zur Analyse der Funktionseinschränkung beim Lungenemphysem [62], deren Messwerte mit dem pathologisch-anatomischen Schweregrad eines Lungenemphysems gut übereinstimmen [63-65].

C. 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 [47] wie auch von körperlichen Trainingsprogrammen 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 [66].

D. 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 [67], notwendig. Bei Patienten mit COPD ohne Emphysemhinweis 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.

E. 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 [68]. Gleichwohl können bei chronischem Cor pulmonale typische Zeichen der Rechtsherzbelastung gefunden werden. Ihr Fehlen schließt aber ein Cor pulmonale nicht aus.

F. 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 Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zu entnehmen [69].

Schweregradeinteilung

Die Schweregradeinteilung soll als Orientierung für ein adäquates Management genutzt werden.

A. Risikogruppe (Schweregrad 0)

Diese Gruppe ist durch chronischen Husten und/oder Auswurf bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD (s. Tabelle 3) charakterisiert. Die spirometrischen Kenngrößen der Obstruktion liegen im Normbereich. Bestehen Beschwerden und die Exposition gegenüber Risikofaktoren fort, sollte 1x pro Jahr die Lungenfunktion überprüft werden, um eine Obstruktion möglichst frühzeitig zu erfassen.

B. Leichtgradige COPD (Schweregrad I)

Der Schweregrad I ist durch eine leichte Atemwegsobstruktion charakterisiert ($FEV_1/VK < 70\%$, aber $FEV_1 \geq 80\%$ Soll), in der Regel bestehen chronischer Husten und/oder Auswurf. Atemnot wird häufig noch nicht bemerkt. Bei diesem Schweregrad ist die Einschränkung der Lungenfunktion dem Patienten nicht immer bewusst.

C. Mittelgradige COPD (Schweregrad II)

Der Schweregrad II ist durch eine Zunahme der Atemwegsobstruktion charakterisiert mit FEV_1 -Werten zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes und kann einhergehen mit einer Progression der Symptomatik (Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe).

D. Schwere COPD (Schweregrad III)

Patienten des Schweregrades III sind durch eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion mit FEV_1 -Werten zwischen 30 % und $< 50\%$ des Sollwertes gekennzeichnet mit möglicher weiterer Zunahme der Symptomatik.

E. Sehr schwere COPD (Schweregrad IV)

Patienten des Schweregrades IV sind durch eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion mit einer $FEV_1 < 30\%$ Soll gekennzeichnet. Das Ausmaß der Dyspnoe korreliert allerdings nicht oder nur schwach mit dem funktionsanalytisch bestimmten Schweregrad der Atemwegsobstruktion [70], insbesondere im höheren Lebensalter [71]. Bei Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz oder klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gehören Patienten bereits mit einer $FEV_1 < 50\%$ Soll zum Schweregrad IV.

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. 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. 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.

H 4. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Therapie der stabilen COPD

Die folgenden Therapieziele können meist in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und der Komorbidität in unterschiedlichem Ausmaß erreicht werden:

- 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.

Bei Erstellung eines individuellen Therapieplanes sind Nutzen und Risiken der Behandlungsmaßnahmen für den Betroffenen zu beachten, auch die direkten und die indirekten Kosten.

Bei ausreichender Kontrolle der Symptomatik ist eine Reduktion der Behandlungsmaßnahmen zu erwägen, etwas das Absetzen von Corticosteroiden bei fehlendem Nachweis ihres Nutzens in der Langzeittherapie.

Bei einer progredienten Verschlechterung des Befindens und der Lungenfunktion hingegen ist eine Intensivierung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen notwendig.

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

H 5. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Medikamentöse Therapie

Ziele der medikamentösen Therapie sind in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, der Erkrankungsschwere, dem Alter des Patienten und seiner Begleiterkrankungen:

- Reduktion der Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf);
- Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit;
- Steigerung der Lebensqualität durch Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigungen;
- Prävention und Reduktion von Exazerbationen, bzw. Milderung der Verläufe im Sinne einer Verminderung der Häufigkeit und Schwere und Verkürzung der Dauer von Exazerbationen.

Die Pharmakotherapie ist jedoch nicht in der Lage, die Mortalität zu senken oder den jährlichen Lungenfunktionsabfall (FEV1) bzw. den Progress der Erkrankung zu verhindern. Mit keiner der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze lässt sich die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen.

Der kurzfristige Medikamenteneffekt lässt keine Rückschlüsse auf den Langzeiteffekt (> 1 Jahr) zu. Behandelt werden sollen alle symptomatischen COPD-Patienten. Bei weiter bestehender Symptomatik muss die Therapie – sei es durch Dosissteigerung, sei es durch eine Kombinationstherapie – intensiviert werden. Die Substanzauswahl und der Applikationsweg muss sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren.

Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika) sind die Basismedikamente zur Linderung der Beschwerden bei COPD. Die Wahl zwischen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab. Theophyllin ist effektiv in der Langzeittherapie der COPD, sollte aber wegen zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika als Bronchodilatator der dritten Wahl eingesetzt werden.

Eine Dauerbehandlung mit inhalativen Corticosteroiden sollte nur bei COPD-Patienten mit Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion und/oder der Symptomatik unter dieser Therapie bzw. bei häufigen Exazerbationen durchgeführt werden. Eine Dauerbehandlung mit systemischen Corticosteroiden sollte wegen der häufigen unerwünschten Effekte vermieden werden.

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 Corticosteroide ist eine Besserung der Prognose nachgewiesen [72-77].

Die Pharmakotherapie der COPD sollte immer durch präventive Maßnahmen flankiert werden (s. Kapitel 7, 11 u. 12). Die Abstinenz von inhalativem Tabakrauchen ist die wichtigste Maßnahme in der Therapie der COPD.

Bei fehlender Verbesserung der Lungenfunktion oder der Gehstrecke oder Verminderung der Exazerbationsrate unter der Therapie mit Bronchodilatoren ist ein Therapieversuch mit inhalativen Corticosteroiden indiziert. Wahl, Dosierung und die häufig vorteilhafte Kombination von Bronchodilatoren sollen individuell unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie von Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen. Bei fehlendem Therapieerfolg sollte die Corticosteroide wieder abgesetzt werden. Der Stufenplan für die Langzeittherapie ist in Kapitel 4 dargestellt.

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 medikamentöse Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Bei allen inhalativ verabreichten Bronchodilatoren muss die Inhalationstechnik mit dem Patienten eingeübt werden.

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 [78] (s. Kapitel H 6.). 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 raschwirksame Substanzen preiswerter, aber wegen der erforderlichen viermaligen Gabe pro Tag bezüglich der Therapietreue ungünstiger als langwirksame Substanzen mit 1-2 maliger täglicher Einnahme.

Tabelle 4: Dosierungen und Wirkdauer und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der wesentlichen Bronchodilatoren in der Langzeittherapie der COPD

Medikament	Dosieraerosol / Pulverinhalator (mg)	Vernebler (mg) ^a	Tablette (mg)	Wirkdauer (h)	Wichtige UAW (nach „Rote Liste“ [79])
Beta-2-Sympathomimetika					Raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika: feinschlägiger Skelettmuskeltremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen (v. a. bei Therapieeinleitung), Hypokaliämie, vor allem bei parenteraler Gabe oder bei hoher Dosis, Störungen des Geschmacksempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen. Langwirksame Beta-2-Symathomimetika (s. raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika), Toleranzentwicklung des bronchoprotektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli (bei erhaltenen bronchodilatierenden Eigenschaften), Beta-2-Rezeptorsensitivität. Cave: in der Langzeittherapie gleichzeitig regelmäßige Therapie mit einem (möglichst topischen) Corticosteroid!
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					Husten, paradoxer Bronchospasmus, Mundtrockenheit, Harnverhalt, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Anstieg der Herzfrequenz und Herzklopfen (Herzrhythmusstörungen in sehr hoher Dosierung). Cave: Engwinkelglaukom.
Ipratropiumbromid	20-40/200	0,25-0,5	-	6-8	
Tiotropiumbromid	18	-	-	24	
Methylxanthine ^b					
Theophyllin			100-500	Variabel	
Kombinationspräparate					
Fenoterol und Ipratropiumbromid	50/20-100/40	0,05/ 0,025- 0,1/0,05	-	6-8	s. O.
a: Mittlere Dosen pro Inhalation für kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (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 spezieller Galenik evtl. deutlich länger als 6 Stunden					

Die Inhalation raschwirksamer Beta-2-Sympathomimetika mittels Dosier-Aerosol oder Pulver ist die Basistherapie bei akuter Atemnot. Sie zeichnen sich aus durch einen schnellen Wirkungsbeginn und eine Wirkdauer von 4-6 Stunden und sind daher sinnvoll in der Bedarfs- und Notfalleinwendung. Trotz gewisser Bedenken bezüglich der Effekte einer Dauermedikation mit raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika spricht die gegenwärtig vorliegende Studienlage nicht gegen einen derartigen Einsatz bei COPD [72; 80], da bisher kaum Hinweise auf das Auftreten einer klinisch relevanten Tachyphylaxie dokumentiert sind.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Salmeterol, Formoterol) mit einer Wirkdauer von mindestens 12 Stunden führen zu einer Reduktion der Atemnot am Tage und in der Nacht [81-83], zu einer Besserung der Lungenfunktion [84], zu einer Steigerung der Lebensqualität [85] und einer Reduktion von Exazerbationen [86].

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 [87]. 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 (z. B. Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid) wirken bronchodilatativ, vermindern die Schleimsekretion, verringern das Dyspnoe-Empfinden, bessern die körperliche Leistungsfähigkeit [47] und reduzieren Exazerbationen [88; 89] bei Patienten mit COPD. Die volle Wirkung raschwirksamer Anticholinergika (z. B. Ipratropiumbromid) tritt erst 20-30 Minuten nach Inhalation ein, hält aber mit bis zu 8 Stunden länger an, als die der raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, weshalb bei regelmäßiger Medikation eine 2-3 malige Anwendung pro Tag empfohlen wird.

Die meisten klinischen Untersuchungen zeigen bei Vergleich der raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit den raschwirksamen Anticholinergika eine ähnlich gute Wirkung [90; 91], nach einigen Studien sogar einen besseren Langzeiteffekt der Anticholinergika [92; 93]. Die klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen sind Mundtrockenheit und selten Harnverhalt bei Patienten mit Prostatahyperplasie.

Tiotropiumbromid hat eine 24-stündige bronchodilatative Wirksamkeit und ist damit gegenüber dem nur ca. 4 Stunden wirksamen Ipratropiumbromid überlegen. In Bezug auf die maximal erzielbare Bronchodilatation (d.h. Steigerung der FEV1) sind beide Substanzen nicht signifikant unterschiedlich [94-97] (Evidenzgrad B [98]).

Theophyllin

Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als ein Anticholinergikum oder ein Beta-2-Sympathomimetikum [99; 100]. Bei Dosierungen im oberen therapeutischen Bereich (10-15 mg/l) werden auch positive Effekte auf die Symptomatik und die Belastbarkeit der COPD-Patienten berichtet [101-104]. Neben der Bronchodilatation werden bei Patienten mit COPD eine Steigerung der Atemmuskularkraft [104] sowie eine Zunahme der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels beobachtet, deren klinische Bedeutung für die Langzeitbehandlung allerdings noch nicht geklärt ist.

Für die Langzeittherapie sind ausschließlich Theophyllinpräparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardpräparate) geeignet. Limitierend für die Anwendung sind die Häufigkeit unerwünschter Effekte [105], die geringe therapeutische Breite und die Abhängigkeit der Theophyllinclearance von zahlreichen Einflussgrößen. So steigern Nikotinkonsum, 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.

Die Dosierung erfolgt einschleichend. Bestimmungen der Serumtheophyllinkonzentration dienen der Überprüfung der gewählten Dosierung und der Patientencompliance. Die Blutentnahme sollte 12 Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Für COPD-Patienten ist eine Serumtheophyllinkonzentration zwischen 10 und 15 mg/l anzustreben. Wesentliche unerwünschte Effekte der Theophyllintherapie sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Tremor, Ruhe- und Schlaflosigkeit, Verstärkung der Diurese, 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 [106]. 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 raschwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und Anticholinergikum [92; 107] bzw. Theophyllin [108] hat gegenüber den Einzelsubstanzen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt (Evidenzgrad A). Ein äquivalenter therapeutischer 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 raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum gegenüber dessen alleiniger Gabe die Exazerbationsrate senken [35; 55].

Die Kombination aus Beta-2-Sympathomimetikum mit einem Anticholinergikum und/oder Theophyllin kann zusätzlich zu Verbesserungen der Lungenfunktion [92; 107; 109] und des Gesundheitsstatus [56; 89] beitragen. Gewöhnlich erhöht die Anzahl der Medikamente allerdings die Therapiekosten und verschlechtert die Compliance. Eine symptomatische Besserung konnte durch die Kombination Formoterol + Ipratropiumbromid erzielt werden [109], jedoch nicht durch die Kombination Salmeterol + Ipratropiumbromid [110].

Corticosteroide

Die Wirksamkeit der Corticosteroide ist nur für die Therapie der Exazerbation gut belegt. Eine klinisch relevante Hemmung chronischer Entzündungsprozesse bei COPD ist ebenso wenig gesichert wie eine Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion [111; 112].

A. Inhalative Corticosteroide

Inhalative Corticosteroide 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 2-3-wöchiger Applikation von Corticosteroiden (Reversibilitätstest, s. Kapitel H 2.), sollten diese Patienten wie Asthmatiker behandelt werden.

Bei Patienten mit COPD ohne positiven Reversibilitätstest nach Inhalation von Bronchodilatoren sind nach Langzeituntersuchungen [73-76] keine erkennbaren positiven Effekte inhalativer Corticosteroide auf die jährliche Abnahme der FEV₁ vorhanden. Bei symptomatischen COPD-Patienten ab Schweregrad III ist eine Dauertherapie mit inhalativen Corticosteroiden indiziert, wenn eine erhöhte Exazerbationsrate vorliegt (>1/Jahr). Ziel ist die Senkung der Exazerbationsrate. In diesen schweren Fällen sind 3-monatige Therapiekontrollen und eine entsprechende Adaptation entsprechend des Therapieerfolges indiziert (Evidenzgrad B [74]).

Klare Dosis-Wirkungsbeziehungen sind für inhalative Corticosteroide bei COPD nicht bekannt. Bei Langzeitanwendung höherer Dosierungen ist gehäuft mit Mundsoor und auch einer Abnahme der Knochendichte zu rechnen [73].

B. Systemische Corticosteroide

Eine Langzeit-Therapie mit oralen Corticosteroiden wird bei der COPD nicht empfohlen (Evidenzgrad A [111; 113]). 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 Asthmakomponente. Besonders zu beachten ist die Steroidmyopathie, die schon bei relativ geringen Tagesdosen (< 10 mg Prednisolonäquivalent) auftreten und die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz begünstigen kann [113; 114]. Dosisabhängig ist mit einer erhöhten Letalität zu rechnen [115]. Bezüglich der Prophylaxe einer corticosteroid induzierten Osteoporose wird auf die S3-Leitlinie des Dachverbands deutschsprachiger osteologischer Fachgesellschaften verwiesen (s. AWMF Register Nr. 034/004).

C. Kombination aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Corticosteroiden

Kombinationspräparate aus Salmeterol/Fluticason und Formoterol/Budesonid sind 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 Corticosteroiden profitiert. Falls beide Einzelsubstanzen bei einem Patienten mit COPD indiziert sind, kann der Einsatz eines Kombinationspräparates gegenüber dem Einsatz der einzelnen Substanzen mit zwei Inhalatoren vorteilhaft hinsichtlich Handhabung/Compliance sein. Zum weiteren Nutzen fixer Kombinationen liegen jedoch unzureichende und z. T. widersprüchliche Daten vor [116].

Mukopharmaka

Die Indikation zum Einsatz von Mukopharmaka zur besseren Sekretelimination sollte kritisch gestellt werden. N-Acetylcystein und Ambroxol können bei einigen Patienten mit viskösem Sekret hilfreich sein (Evidenzgrad D). Nach mehreren kontrollierten Studien [117-124] sowie Meta-Analysen [125-127] findet sich bei prophylaktischer Gabe in Tagesdosen von 400-1200 mg Acetylcystein eine leichte 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 [128]. Eine kürzlich publizierte, große, randomisierte und placebo-kontrollierte Multizenterstudie konnte hingegen für Acetylcystein in einer Tagesdosis von 600 mg über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren keine Reduktion der Exazerbationsrate nachweisen [129]. Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage kann derzeit ein allgemeiner Einsatz von Acetylcystein oder Ambroxol zur Exazerbationsprophylaxe nicht empfohlen werden. Eine Steigerung der Expektorationsrate lässt sich durch die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika (ggf. in Kombination mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung) und durch Theophyllin erzielen. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr fördert die Expektorationsrate 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).

Antitussiva

Husten kann Patienten mit COPD stark beeinträchtigen. Bei zunehmendem nicht produktiven Husten (sog. Reizhusten) sind Antitussiva maximal für 14 Tage indiziert [130]. Antibiotika sind nur bei puridem, d. h. produktivem Husten mit Auswurf indiziert, wenn für die klinische Verschlechterung ein zugrunde liegender bakterieller Infekt angenommen wird. Zu beachtende Nebenwirkungen sind bei Antitussiva die atemdepressive Wirkung, die dosisabhängig ist und das Suchtpotenzial. Patienten mit hustenbedingter Störung der Nachtruhe profitieren von der abendlichen Gabe ausreichend hoch dosierter Antitussiva (z. B. 60 mg Codein, 20 mg Paracodein). Gegebenenfalls kann die Hustendämpfung mit codeinfreien Antitussiva (z. B. Clobutinol, Noscadin) erfolgen.

Wegen des protektiven Effektes eines erhaltenen Hustenreflexes – besonders wichtig bei Hyperkapnie – kann die regelmäßige Einnahme von Antitussiva bei Patienten mit stabiler COPD nicht empfohlen werden [131]. Ihr Einsatz sollte auf maximal 2-3 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/oder eine Zunahme der Hyperkapnie zu vermeiden.

Immunmodulatoren

Nach einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie führte die Gabe eines Immunmodulators (lyophilisierter, normierter Bakterienextrakt) bei COPD-Patienten zu einer Abnahme des Schweregrades, aber nicht der Häufigkeit von Exazerbationen und damit auch nicht zu einer Reduktion der exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalte [132]. 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 [133].

Atemstimulanzien

Die in früheren Zeiten häufiger gebräuchlichen Atemstimulanzien Doxapram und Almitrin sollten angesichts nachgewiesener unerwünschter Effekte bei stabiler COPD nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad B [134-136]).

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 (Evidenzgrad C [137-142]).

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 [143-145]. Eine Substitutionsbehandlung, z. B. mit einer wöchentlichen 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 ($30\% \text{ Soll} < \text{FEV}_1 < 65\% \text{ Soll}$) und ausgeprägter jährlicher Reduktion der FEV₁ ($\Delta \text{FEV}_1/\text{Jahr} > 50 \text{ ml}$) in Betracht (Evidenzgrad B). Das Therapieziel einer Substitution mit Prolastin HS ist es, eine Serumkonzentration von $> 80 \text{ mg/dl}$ bis zur nächsten Infusion zu erreichen.

Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-PI-Mangel und schwerer Funktionseinschränkung ($\text{FEV}_1 \leq 30\%$ 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 Inaktivierung des Alpha-1-PI durch Zigarettenrauchen nicht zu rechtfertigen. Eiweißunverträglichkeiten sowie ein kompletter IgA-Mangel sind Kontraindikationen der Substitutionstherapie.

Weitere Therapieoptionen

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

H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training

Die subjektiv empfundene Zunahme der Wirksamkeit bei akuter Atemnot [146] 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 [147].

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 [148]. 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.

H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Nichtmedikamentöse Therapie der stabilen COPD

Körperliches Training

Patienten mit COPD profitieren von körperlichem Training bezüglich Belastbarkeit und Linderung von Dyspnoe und Ermüdbarkeit (Evidenzgrad A). Die Effektivität von Training ist bei COPD-Patienten aller Schweregrade [149; 150] durch randomisierte und kontrollierte Studien belegt [151-154]. Insbesondere für das Training im Rahmen von mehrwöchigen Rehabilitationsprogrammen mit 3-5 supervidierten Übungseinheiten pro Woche und hoher Trainingsintensität nahe der anaeroben Schwelle [155; 156] sind auch bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine Verringerung der COPD-Symptomatik, eine Steigerung der Belastbarkeit, eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, der krankheitsbezogenen Ängstlichkeit und Depression sowie eine Verringerung der Morbidität und des akutmedizinischen Ressourcenverbrauches gesichert [157; 158].

Während die generelle Wirksamkeit der Trainingstherapie bei COPD als gesichert angesehen werden kann, besteht bezüglich der Trainingsmodalitäten (Rolle des Krafttrainings, kombinierte Trainingsformen, Steuerung der Trainingsintensität, Atemmuskeltraining, Differentialtherapie u. a.) noch Forschungsbedarf [159]. Isolierte Programme zum Training der Arm- oder Beinmuskulatur können bei Patienten, die ein allgemeines körperliches Training wegen erheblicher Begleitkrankheiten nicht durchführen können, hilfreich sein [151; 160]. Mit derartigen Trainingsprogrammen isolierter Muskelgruppen kann deren Kraft verbessert werden. Es liegen aus jüngeren Studien zunehmend Belege dafür vor, dass auch ein isoliertes Krafttraining zu einer verbesserten allgemeinen Belastbarkeit oder einer höheren Lebensqualität führen kann [159; 161; 162]. Dennoch ist im Regelfall eine Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining empfehlenswert [154; 160; 163; 164]. Auch ein isoliertes Training der Inspirationsmuskeln durch Atmung gegen Widerstände unter Kontrolle der Atemstromstärke kann zu einer Steigerung von Atemmuskelfkraft, Ausdauer und der allgemeinen Leistungsfähigkeit sowie einer Verringerung der Dyspnoe führen [165-168].

Geeignete Trainingsprogramme werden derzeit vor allem im Rahmen der ambulanten oder stationären Rehabilitation angeboten. Zur Aufrechterhaltung des dort erreichten Trainingszustandes ist ein häusliches/ambulant Weiterführen des Trainings geeignet [169; 170] und notwendig. Empfehlenswert ist insbesondere die regelmäßige Teilnahme an einer zumeist wöchentlich angebotenen ambulanten Lungensportgruppe [171]. Sport und körperliches Training sind daher sowohl essentieller Bestandteil der Rehabilitation, als auch des ambulanten Langzeitmanagements von COPD-Patienten.

Die Art des erforderlichen Trainingsprogramms sowie die notwendige Überwachung des körperlichen Trainings bei COPD-Patienten sollten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gesteuert werden (Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen) [151]:

- Bei COPD-Patienten mit einem FEV1 > 60 % des Sollwertes kann die Trainingstherapie in ambulanten Lungensportgruppen (zertifizierter Übungsgruppenleiter) durchgeführt werden.
- Patienten mit FEV1-Werten zwischen 40 % und 60 % des Sollwertes können ebenfalls in ambulanten Lungensportgruppen trainiert werden, jedoch ist hier die Anwesenheit eines Arztes erforderlich.
- Patienten mit FEV1-Werten unter 40 % des Sollwertes sind für ambulante Lungensportgruppen ohne ständige ärztliche Anwesenheit ungeeignet. Sie sollten zunächst einer stationären Rehabilitation zugeführt werden. Selbst bei diesen Patienten sind aber positive Trainingseffekte durch spezialisierte und intensive Trainingsprogramme dokumentiert. Wesentlich ist in diesen Fällen 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.

A. Voraussetzungen für die Teilnahme am ambulanten Lungensport

Nach den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen ist vor der Teilnahme an Sport- oder Trainingsprogrammen eine ärztliche Untersuchung erforderlich [151].

Die Teilnahmemöglichkeit am Lungensport hängt ab:

- vom Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung durch die obstruktive Atemwegserkrankung;
- von Begleiterkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems;
- von der Möglichkeit einer ärztlichen Dauerüberwachung.

Notwendige Untersuchungen vor Aufnahme in den Lungensport

Die Diagnostik vor Teilnahme am Lungensport sollte folgende Untersuchungen umfassen:

- eine körperliche Untersuchung;
- eine Lungenfunktionsprüfung mit Bronchospasmodolysetest;
- eine arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung;
- ein Ruhe-EKG;
- ein Belastungs-EKG;
- ein Röntgenbild der Thoraxorgane.

Alle Befunde sollten nicht älter als 3 Monate sein.

Voraussetzungen zur Teilnahme in ambulanten Lungen-Sportgruppen

- Mindestbelastbarkeit von 50 Watt über 3 min, ggf. 30 min nach Inhalation von 2 Hüben eines raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums;
- FEV1 > 60 % Soll % (nach Bronchospasmodolyse)*;
- arterieller pO2 > 55 mmHg unter Belastung (50 Watt);
- systolischer Blutdruck < 220 mmHg, diastolischer Blutdruck < 120 mmHg unter maximaler Belastung;
- keine Ischämiezeichen oder bedrohliche Rhythmusstörungen während der Belastung.

* Bei FEV1-Werten zwischen 40 und 60 % des Sollwertes ist die Anwesenheit eines Arztes beim Lungensport erforderlich.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme von Patienten am ambulanten Lungensport

- symptomatische KHK;
- dekompensierte Herzinsuffizienz;
- hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen;
- hämodynamisch bedeutsame Vitien;
- unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie;
- respiratorische Globalinsuffizienz;
- bedeutsame respiratorische Partialinsuffizienz (PaO2 < 50 mmHg bzw. SaO2 < 80 % in Ruhe);
- Zustand nach Dekompensation eines Cor pulmonale;
- Rechtsherzbelastung bei pulmonaler Hypertonie in Ruhe (pulmonal-arterieller Mitteldruck > 20 mmHg);
- hochgradige Osteoporose**;
- höhergradige Lungenfunktionseinschränkung: FEV1 < 50 % des Sollwertes, FEV1 < 60 % des Sollwertes nach Bronchospasmodolyse;
- Belastbarkeit auf dem Ergometer < 50 Watt;
- instabiles Asthma bronchiale, exazerbierte COPD;
- medikamentös nicht einstellbares Anstrengungsasthma;
- starkes Übergewicht (BMI > 35 kg/m²)**;

** Patienten mit diesen Kriterien sollten speziellen Sportprogrammen zugeführt werden.

B. Häusliche Trainingstherapie

Neben den ambulanten und stationären Trainingsprogrammen spielen häusliche Trainingsprogramme auch für schwerkranke COPD-Patienten eine zunehmende Rolle [172]. Mittels solcher Programme, die derzeit aber noch nicht flächendeckend verfügbar sind, kann der Effekt eines Rehabilitationsprogrammes aufrechterhalten werden [169; 170] bzw. der Krankheitsverlauf nach notwendiger akutstationärer Behandlung bei COPD-Exazerbation verbessert werden [173].

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

Patientenschulung

Die Patientenschulung ist ein wichtiges Therapieelement für alle Schweregrade der Erkrankung, da sie zu einer Steigerung der Effizienz des Managements wesentlich beiträgt (Evidenzgrad D).

Der Stellenwert alleiniger Patientenschulung im Management der COPD ist bisher nicht abschließend durch randomisierte kontrollierte Studien belegt [174; 175]. In den meisten Untersuchungen war die Patientenschulung eine Komponente eines pneumologischen Rehabilitationsprogramms neben körperlichem Training [176]. Nach den vorliegenden Untersuchungen führt die Patientenschulung allein nicht zu einer Steigerung der körperlichen Belastbarkeit [177; 178], während eine Besserung der Lebensqualität beobachtet wurde. Die Patientenschulung kann bei COPD-Patienten die Effizienz der Selbstmedikation mit raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika steigern [179].

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 (Evidenzgrad B [180; 181]).

Patientenschulung im Rahmen eines umfassenden Selbstmanagementtrainings mit individuellen Anweisungen für Exazerbationen, körperlichem Training und mit telefonischer Nachsorge führte in einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie innerhalb eines Jahres zu einer signifikanten Reduktion von Krankenhausaufnahmen und Notfallbehandlungen [182]. Dieser Effekt war auch nach 2 Jahren noch nachweisbar [183].

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

Die Schulung von COPD-Patienten sollte nicht gemeinsam mit der Schulung von Asthmapatienten erfolgen, da sich die Schulungsinhalte deutlich unterscheiden. Ein wichtiger Schwerpunkt der Schulung sollte das Verhalten bei einer Exazerbation sein (Corticosteroidstoß, Antibiotika, Bronchodilatoren, Arztkontakt) [4].

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 die Schweregrade III und IV 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 Schulungsprogrammelementen durchgeführt werden, um die positiven Effekte der Gruppeninteraktion nicht durch eine zu lang terminierte Schulung mit der Schwierigkeit des Einhaltens gemeinsamer Termine aller Schulungsteilnehmer zu gefährden.

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 [184; 185]). Randomisierte kontrollierte Studien zum Stellenwert der Physiotherapie in der Behandlung der COPD fehlen.

Mittels Relaxations- und Atemtechniken kann die Atemnot gelindert werden [186]. 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 [186]. 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 [187] oder bei unkomplizierten Pneumonien [188] hilfreich ist. Die Perkussion des Thorax wird wegen der hohen notwendigen Perkussionsfrequenz seltener als in früheren Jahren eingesetzt [189].

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 [190].

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 Body-Mass-Index und der fettfreien Masse [191-194]. Auch bei normalgewichtigen Patienten kann die fettfreie Masse erniedrigt sein [192]. Die Unterernährung wird bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen und kann die Prognose, unabhängig vom Ausmaß der Obstruktion, beeinträchtigen [193; 195-197]. Das Untergewicht korreliert bei COPD-Patienten mit Muskelschwäche [191], eingeschränkter Belastbarkeit [198] und verminderter Lebensqualität [199]. In einer großen prospektiven Untersuchung konnten bei der Mehrzahl untergewichtiger Patienten mittels einer hochkalorischen Nahrungszufuhr innerhalb von 8 Wochen eine Gewichtszunahme und auch eine Besserung der Prognose erreicht werden [200]. Die mittels Kostaufbau mögliche Gewichtskorrektur untergewichtiger Patienten kann zu einer Besserung der Symptome führen. Dennoch muss festgehalten werden, dass es bis dato nur wenige qualitativ hochwertige, randomisierte Doppelblindstudien zur Ernährungstherapie bei COPD gibt. Eine Meta-Analyse zur Effektivität von alleinigen Ernährungsinterventionen (Zusatznahrung über mind. 2 Wochen) konnte keine übereinstimmend positiven Effekte im Hinblick auf Antropometrie, Lungenfunktion oder Belastbarkeit aufzeigen [201]. Auch 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 [202-204]. 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 [205; 206].

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 Aufnahme auf 1.200 bis 1.500 Kalorien erfolgreich durchgeführt werden.

Der Zusatz von Vitaminen oder Mineralstoffen ist bei ausgewogener Ernährung nicht erforderlich. Der Stellenwert der Gabe von Anabolika bei stark untergewichtigen COPD-Patienten, welche im Rahmen von randomisierten Studien in multimodalen Rehabilitationsprogrammen verschiedentlich untersucht wurde, kann abschließend noch nicht beurteilt werden [207-209].

Hilfsmittelversorgung

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 (Evidenzgrad C [210; 211]).

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 [212]. 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 [213].

Langzeitbehandlung mit Sauerstoff

Die Langzeitbehandlung mit Sauerstoff (Langzeitsauerstofftherapie / LOT) ist bei Patienten mit chronischer Hypoxämie im Stadium III und IV der COPD nach den internationalen Empfehlungen [3; 214-217] sowie den Leitlinien zur Langzeit-Sauerstoff-Therapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [218] indiziert.

Primäre Ziele sind eine Anhebung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Werte über 60 mmHg, 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 (Evidenzgrad A [219; 220]).

Weitere Effekte sind eine Verringerung der Progression der pulmonalen Hypertonie bei COPD [221] sowie positive Auswirkungen auf Hämatokrit, Belastbarkeit [222], Atemmechanik und neuropsychologische Parameter [223]. 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 Sauerstoffsufflation appliziert wird.

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

- $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ mit und ohne Hyperkapnie;
- PaO_2 -Werte zwischen 55 mmHg und 59 mmHg 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 $\leq 60\text{-}70 \text{ mmHg}$ unter Inhalation von Sauerstoff ist keine Kontraindikation gegen die Langzeit-Sauerstoff-Therapie, 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 (Evidenzgrad A [218]).

Vorschläge zur Auswahl der Sauerstoffapplikationssysteme (Konzentrator, Flüssigsauerstoff, Sauerstoffdruckflasche), sowie die Modalitäten der Verordnung sind den Leitlinien zur Langzeit-Sauerstoff-Therapie [218] 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 [224; 225]. 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 – O₂-Konzentrator für wenig bewegliche Patienten, Flüssigsauerstoffsysteme für Patienten mit guter Mobilität – gegenüber dem Kostenträger begründet werden. Die Langzeitnutzung durch die Patienten ist zu überprüfen.

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat einen Dokumentationsbogen zur Langzeitsauerstoff-Therapie bei Patienten mit chronischer Hypoxämie publiziert.

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 anatomischer Verhältnisse für die Kraftentfaltung der Atemmuskeln (Zwerchfelltieflage).

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 [226].

Bei arterieller Hypoxämie mit leichter Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 \leq 50 \text{ mmHg}$) wird zunächst eine Langzeitsauerstofftherapie durchgeführt, die über eine Abnahme des Atemminutenvolumens die Atemmuskulatur entlastet. Bei fortbestehender schwerer Symptomatik trotz dieser Maßnahmen und PaCO_2 -Werten über 50 mmHg sollte auf die intermittierende Selbstbeatmung zurückgegriffen werden. 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 unter stationären Bedingungen 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 Beatmung bei neuromuskulären Erkrankungen, Skoliose bzw. posttuberkulösen Syndromen relativ schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Letalität von etwa 50-60 % auf [227]. Zusammen mit der Langzeit-O₂-Therapie kann die nichtinvasive Beatmung zu einer deutlichen Besserung der arteriellen Blutgase am Tage, der Effizienz des Nachtschlafs und der Lebensqualität führen [228].

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 [229].

Ersetzt durch Version 1.6

H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Diagnostik der akuten Exazerbation

Definition

Die Exazerbation einer COPD ist durch eine akute und anhaltende Zustandsverschlimmerung charakterisiert, die über die für den Patienten normale Variation seiner Erkrankung hinausgeht und eine Intensivierung der Therapie erfordert. Unter „anhaltend“ wird ein Zeitraum von > 24 Std. verstanden. Der Begriff „Zustandsverschlimmerung“ wird klinisch definiert und berücksichtigt folgende Symptome/Befunde: Zunahme der Sputummenge und/oder Sputumpurulenz, Dyspnoe, Husten, Tachypnoe, Fieber, Tachykardie, Somnolenz, Zyanose [230; 231].

Die Entscheidung, ob der Patient noch ambulant führbar ist oder einer intensivierten Überwachung und Therapie im Krankenhaus bedarf, hängt von der Schwere der Exazerbation ab. Nicht jeder Patient mit einer Exazerbation muss stationär eingewiesen werden. Umgekehrt kann aber bei Patienten mit einer schweren COPD schon eine relativ geringfügig erscheinende akute Verschlechterung zu einer u. U. lebensbedrohlichen Situation führen [232]. Häufigste Ursachen der Exazerbationen sind virale und/oder bakterielle Atemwegsinfektionen [233-235]. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Pneumonien, Herzinsuffizienz, Pneumothorax, Pleuraergüsse, Lungenembolie, Arrhythmien oder ein Thoraxtrauma.

Ursachen

Häufigste Ursachen sind viral und/oder bakteriell ausgelöste bronchopulmonale Infekte und die Verschlimmerung aufgrund inhalativer Noxen (z. B. Smog) [236]. Der bakterielle Infekt ist meist anhand der Menge des Sputums und der Verfärbung in den gelb-grünen Farbbereich, u. U. auch an Fieber und positiven Entzündungszeichen in der Laborchemie erkennbar [235]. Bei etwa 1/3 aller Fälle ist keine Ursache definierbar [237].

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 leichtere Ermüdbarkeit und Depression, Schlafstörungen sowie Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma können hinzutreten.

Für eine schwere akute Exazerbation sprechen eine neu aufgetretene oder progrediente Dyspnoe, 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 mmHg bzw. einer O₂ Sättigung von weniger als 90 % bei Atmung von Raumluft vor.

Im Falle einer respiratorischen Globalinsuffizienz bei Sauerstoffpartialdrücken von < 50 mmHg, CO₂-Partialdrücken > 70 mmHg und pH-Werten < 7,35 muss von einer lebensbedrohlichen Situation mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung ausgegangen werden [238].

Kenngrößen 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 [239-241]. Wichtiger als die Absolutwerte sind akute Verschlechterungen wesentlicher Kenngrößen der Atemwegsobstruktion. Zur Diagnostik eines bakteriellen Infektes sind an Labordiagnostik Blutbild und CRP zu empfehlen.

Eine Gramfärbung des Sputums sowie eine Kultur können 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 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung und dem weiteren Vorgehen bei Verdacht auf Lungenembolie sei auf die entsprechende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie verwiesen [242].

Management akuter Exazerbationen

Akute Verschlechterungen treten bei COPD-Patienten häufig auf [243-245]. Die Exazerbation kann als akute Verschlechterung der COPD definiert werden, die eine Änderung des Management notwendig macht. 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 [49], liegt die Krankenhaussterblichkeit von COPD-Patienten mit schweren Exazerbationen zwischen 3 und 10 % [246-250]. Noch schlechter ist die Prognose bei Aufnahme auf die Intensivstation. Die Sterblichkeit erreicht etwa 40 % innerhalb eines Jahres [246-249] und bei Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren sogar bis zu 59 % [246].

H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Therapie der akuten Exazerbation

Medikamentöse Therapie der Exazerbation

Die Pharmakotherapie bildet das Fundament bei der Behandlung der Exazerbation. Folgende Medikamentengruppen stehen zur Verfügung: Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin und Corticosteroide, die in hoher Dosis – vorzugsweise in Kombination – inhalativ, bei schwerer Exazerbation systemisch (außer Anticholinergika) appliziert werden. Die verwendeten Medikamente, deren Kombination und die Dosis richten sich nach dem Schweregrad. Die Dosisangaben zur systemischen Anwendung von Bronchodilatoren sind in Tabelle 5 aufgeführt. Antibiotika sind nur indiziert, wenn die Exazerbation auf einem bakteriellen Infekt fußt. Die Auswahl des initial in aller Regel kalkuliert verabreichten Antibiotikums muss die häufigsten Erreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) berücksichtigen (s. Tabelle 5).

Die leichtgradige Exazerbation ist durch eine leichte subjektive Beeinträchtigung mit und 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 vorliegen.

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 sollten systemische Steroide 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, Bewusstseinsstörungen 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, systemische Corticosteroide, Theophyllin, die Behandlung mit Sauerstoff und die nichtinvasive Beatmung zur Verfügung.

A. Bronchodilatoren

Raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika (initial 100-200 µg eines Dosier-Aerosols bzw. Pulverinhalators) sind die bevorzugten Bronchodilatoren in der Therapie der akuten Exazerbation der COPD (Evidenzgrad A [3; 214; 215]). Bei unzureichender Besserung können zusätzlich Anticholinergika höher dosiert verabreicht werden mit initial 250-500 µg, z. B. über Vernebler, schließlich Theophyllin i. v. (wenn der Patient hiermit nicht vorbehandelt ist) mit einer Initialdosis von 200 mg und anschließend einer kontinuierlichen Infusion mit 0,5 mg/kgKG/Stunde). Bei Theophyllinvorbehandlung richtet sich die Dosierung nach der Serumtheophyllinkonzentration. Allerdings ist bei der Theophyllintherapie die klinische Effektivität gegenüber den unerwünschten Wirkungen sorgfältig abzuwägen [251-255]. Einige Studien zeigen eine Verschlechterung des Gasaustausches und der arteriellen Hypoxämie bei Besserung von Obstruktion und Lungenüberblähung [252; 254]. Um unerwünschte Effekte des Theophyllins zu vermeiden, ist die Serumtheophyllinkonzentration engmaschig zu kontrollieren [251; 252].

Tabelle 5: Therapieübersicht für Bronchodilatoren (nach [256] und Fachinformationen*)

Medikament	Dosierung
Systemische Beta-2-Sympathomimetika	
Reproterol z. B. Bronchospasmin Lösung (0,09 mg/Amp.) i. v. (0,09 mg = 90µg)	Einzeldosis: 1 Amp. (0,09mg) langsam i. v.; ggf. nach 10-15 min wiederholen. Dauerinfusion: 18-90 µg/h über Perfusor
Terbutalin Bricanyl Lösung (500 µg/Amp.) s. c.	Einzeldosis: 250 µg (max. 500 µg) s. c. Gesamttagesdosis: 4 x 250 µg s. c.
Bricanyl Tbl. (2,5 mg u. 7,5 mg retard)	Gesamttagesdosis: bis max. 15 mg Tbl.
Xanthinderivate	
Theophyllin retardierte Tablettenform (bis 600 mg/Tbl.) i. v. Injektionslösung Tropfen/Trinkampulle (nicht retardiert)	Dosierung nach Serumtheophyllinkonzentration • Initialdosis ohne Vortherapie: 4-5 mg/kg KG i. v. innerhalb 20-30 min. • Initialdosis mit Theophyllin-Vortherapie: 2-3 mg/kg KG i. v. innerhalb 20-30 min. • Erhaltungsdosis: tgl. Dos.: Raucher 16 mg/kg KG i. v., Cor pulmonale 8 mg/kg KG i. v. • Therapieangleichung bei obstruktiver Kardiomyopathie, Leberstörung und diversen Medikamenten (z. B. Makrolide, Allopurinol u. a.) • Gesamttagesdosis: ca. 900 mg • max. Einzeldosis: ca. 200 mg

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

B. Corticosteroide

Corticosteroide können oral oder intravenös zusätzlich zur Gabe von Bronchodilatoren eingesetzt werden. Sie verkürzen die Genesungszeit und führen zu einer rascheren Besserung der Lungenfunktion (Evidenzgrad A [257-259]). Sie sollten bei einer Einschränkung der FEV1 < 50 % des Sollwertes im Rahmen einer Exazerbation zusätzlich zu Bronchodilatoren gegeben werden. Eine Dosis von 20-40 mg Prednisolonäquivalent über 14 Tage wird empfohlen (Evidenzgrad C [258; 259]). Eine längere Behandlungsdauer führt nicht zu einer höheren Effizienz, erhöht aber das Risiko von unerwünschten Effekten [257; 260].

C. Antibiotika

Antibiotika sind nur bei Exazerbationen infolge eines bakteriellen Atemwegsinfektes wirksam. Diese bakteriell bedingten Exazerbationen sind charakterisiert durch eine Zunahme von Dyspnoe, Husten und Sputummenge sowie Auftreten eines purulenten Sputums [230; 235]. Für die kalkulierte Antibiotika-Therapie eines purulenten Schubs der Bronchitis kommen in Abhängigkeit von der lokalen Resistenzlage in erster Linie Aminopenicilline (ggf. plus Betalactamase-Inhibitoren), Oralcephalosporine oder Makrolide in Betracht [66]. In unkomplizierten Fällen können auch Tetrazykline eingesetzt werden [66]. 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

* Fachinformation Bronchospasmin® Injektionslösung (z.B. Viatris GmbH&Co KG, Dezember 2004), Fachinformation Bricanyl-Duriles® (z.B. Astra Zeneca, Juni 2005)

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 sollten diese Keime primär berücksichtigen [261] und in schweren Fällen etwa 10 Tage intravenös eingeleitet werden, um dann ggf. als Sequenztherapie oral fortgesetzt zu werden. Zur Wahl stehen u. a. Cephalosporine der Gruppen 3 A oder 3 B, Acylaminopenicillin/Betalactamasehemmer, Fluorchinolone der Gruppen 2 bzw. 3 oder Carbapeneme [262].

Zu weiteren Einzelheiten bei der Antibiotikatherapie der COPD sei auf die Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ verwiesen [263].

D. Weitere Medikamente

Diuretika sind bei peripheren Ödemen und erhöhtem Jugularvenendruck (Rechtsherzinsuffizienz) indiziert. Für die Initialtherapie ist die Gabe von 40 mg Furosemid i. v. empfehlenswert. Die Flüssigkeitsbilanzierung 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.

Sauerstoff-Behandlung

Die kontrollierte Sauerstofftherapie ist bei arteriellen PO₂-Werten von < 60 mmHg bzw. einer O₂-Sättigung von < 90% indiziert. Wegen der Gefahr der Hyperkapnie sind neben einer weiteren engmaschigen Überwachung spätestens nach 20 Minuten und bis zu 3 Stunden Kontrollen der arteriellen Blutgase unter O₂-Gabe notwendig. Ein steigender PCO₂ macht entweder eine Reduktion oder ein Absetzen der O₂-Gabe oder Beatmungsmaßnahmen erforderlich. Ein begrenzter von dem Patienten klinisch tolerierter PCO₂-Anstieg ist dagegen für eine O₂-Therapie keine Kontraindikation, sofern die Oxygenierung verbessert wird. Ist der Patient bei initialer Sauerstoffgabe nicht ansprechbar, kann die Entwicklung einer möglichen Hyperkapnie nur über Blutgasanalysen kontrolliert werden.

Ziel der Sauerstofftherapie ist eine adäquate Oxygenierung mit arteriellen pO₂-Werten von mehr als 60 mmHg bzw. einer O₂-Sättigung von mehr als 90 %. Kontrollen zur Beurteilung des Erfolges und zur Überprüfung einer unter O₂-Gabe auftretenden CO₂-Retention sind nach 20 Minuten und im Verlauf durchzuführen.

A. Beatmung

Mit Hilfe einer nichtinvasiven oder invasiven Beatmung kann die im Rahmen einer schweren Exazerbation häufig überlastete Atemmuskulatur [264; 265] 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 oro- oder nasotracheale 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 [266-270]. Die NIPPV führte zu einer Reduktion der respiratorischen Azidose, einem Abfall des PaCO₂ sowie einer Abnahme der Atemnot in den ersten 2-4 Stunden nach Beginn der Therapie sowie auch zu einer Senkung der Mortalität [268-270]. Eine Intubation mit maschineller Beatmung konnte

häufig verhindert werden und wurde in nur 15-20 % der Fälle notwendig [266; 267; 271]. Die Indikationen/Kontraindikationen für die NIPPV bei der COPD Exazerbation sind in Tabelle 6 dargestellt. Wenn die Kriterien der rechten Spalte zutreffen (Kontraindikationen für die NIPPV), sollte die Indikation zu einer maschinellen Beatmung gestellt werden (weiteres s. Tabelle 7).

Tabelle 6: Indikationen/Kontraindikationen für die nichtinvasive Beatmung (NIPPV) bei COPD-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz

Indikationen	Kontraindikationen
• schwere Atemnot; • Einsatz der „Atemhilfsmuskulatur“; • paradoxe abdominale Atmung; • Azidose ($\text{pH} < 7,35$); • Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$); • Atemfrequenz $> 25/\text{min}$.	• Atemstillstand; • Herz-Kreislauf-Instabilität (Herzinfarkt, kardiogener Schock, Hypotonie, schwere Arrhythmie); • Bewußtseinstörung (Somnolenz/Koma); • fehlende Kooperation des Patienten; • erhöhte Gefahr von Regurgitation und Aspiration (Schluckstörung, Ileus, gastrointestinale Blutung, kürzliche OP im Bereich von Gesicht, Speiseröhre, Oberbauch, Gesichtstrauma, Fehlbildungen im Nasopharynx); • visköses Sekret, große Sputummenge.

Tabelle 7: Kriterien zur Intubation und maschinellen Beatmung bei ventilatorischer Insuffizienz infolge exazerbierter COPD

Hauptkriterien	Nebenkriterien
• Atemstillstand; • Atempausen mit Bewusstseinsverlust oder Schnappatmung; • psychomotorische Agitation mit der Notwendigkeit zur Sedierung; • Herzfrequenz $< 50/\text{min}$; • hämodynamische Instabilität mit Blutdruck systolisch $< 70 \text{ mmHg}$.	• Atemfrequenz $> 35/\text{min}$, höher als bei der Aufnahme; • $\text{pH} < 7,30$ und Abfall während der Überwachung; • $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ trotz O_2-Gabe und NIPPV; • progrediente Bewusstseinstörung.
=> 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.	

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 (z. B. Infektion) sowie relativ mobile Patienten profitieren am häufigsten von einer derartigen Therapie. An Komplikationen sind die ventilatorassoziierte Pneumonie, Barotrauma und Entwöhnungsprobleme zu nennen. Bei COPD-Patienten mit maschineller Beatmung ist mit einer deutlichen Verlängerung des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. hoher Hospitalletalität zu rechnen..

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

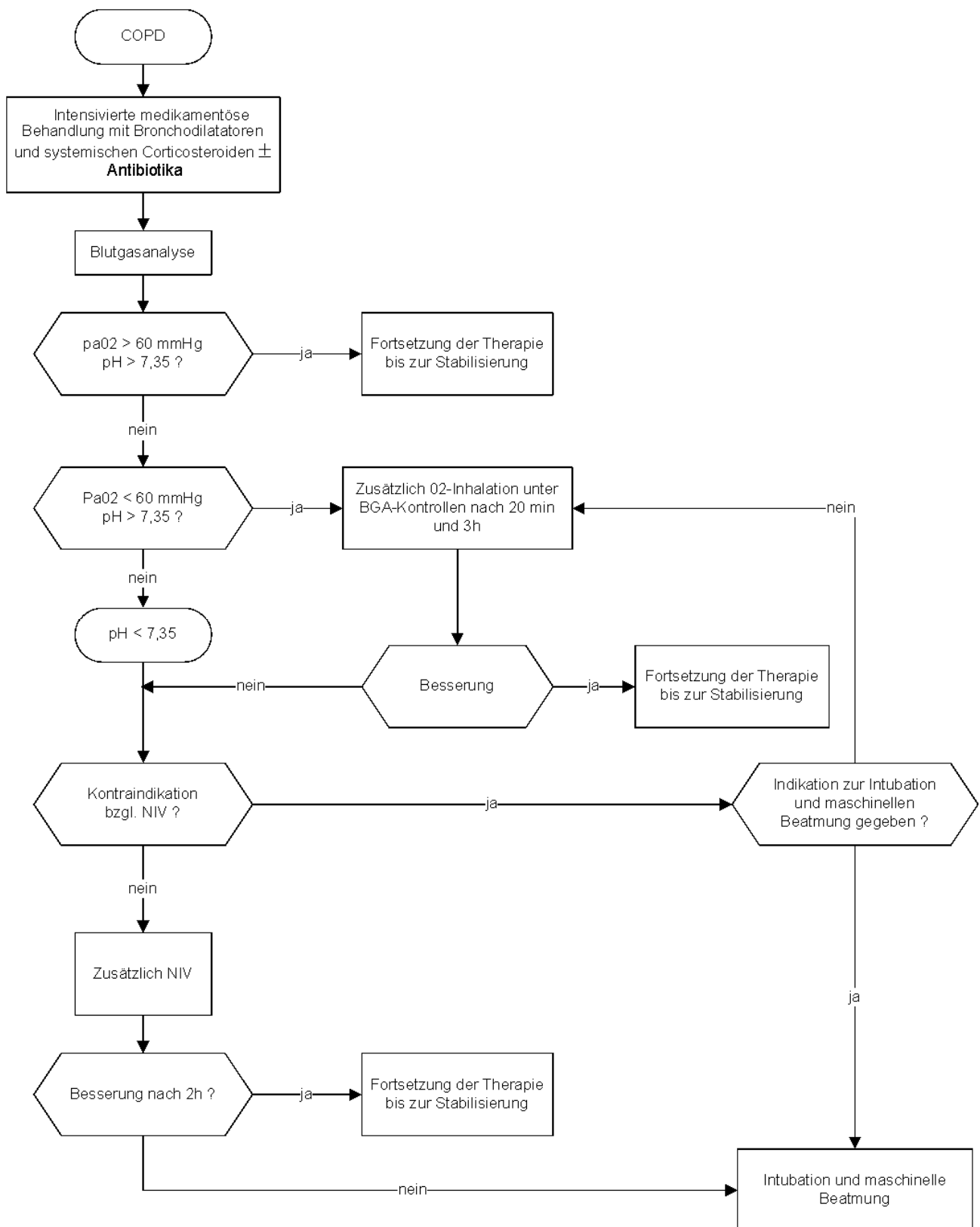


Abbildung 3: Algorithmus zur stationäre Therapie der akuten Exazerbation

Stationäre Therapie der Exazerbation

Die respiratorische Insuffizienz und/oder eine akute therapeutisch nicht mehr beherrschbare Verschlechterung führt zur Krankenhauseinweisung für:

- engmaschiges Monitoring, ggf. intensivmedizinische Überwachung und Therapie;
- nichtinvasive Beatmungstherapie (NIPPV) - bei respiratorischer Insuffizienz bevorzugt - oder
- invasive Beatmungstherapie.

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 Tabelle 7 und Abbildung 3 zu entnehmen. Respiratorische Azidose, eine notwendige Beatmung und eine bedeutsame Komorbidität sind Prädiktoren einer ungünstigen Prognose.

Falls im Rahmen der ambulanten Therapie eine Wiederherstellung des Ausgangszustandes vor der Exazerbation nicht gelingt bzw. die Exazerbation progredient verläuft oder weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen wie Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, O₂-Gabe bzw. eine nichtinvasive Beatmung erforderlich werden, ist – unter Berücksichtigung der in Tab. 7 zusammengefassten Kriterien – eine **stationäre Einweisung** notwendig.

Im Krankenhaus wird der **Schweregrad der Exazerbation** anhand der Symptome, der arteriellen Blutgase und des Röntgenbildes der Thoraxorgane bestimmt. Zusätzlich müssen die Suche nach den Ursachen der Exazerbation und die Diagnostik etwaiger Begleitkrankheiten unter Einschluss von EKG-Registrierung und Laborstatus rasch erfolgen. Bei respiratorischer Insuffizienz ist die Sauerstoffgabe über eine Nasensonde bzw. Atemmaske sofort einzuleiten. Unter Berücksichtigung der in Tabelle 7 genannten Kriterien sollte der Patient auf die Intensivstation verlegt werden.

Die Bedeutung der **Physiotherapie** bei Patienten mit akuter Exazerbation unter Krankenhausbedingungen ist nicht eindeutig geklärt [272]. Bei großen Sputummengen und lobären Atelektasen sind Lagerungsdrainagen empfehlenswert. Die Sekretelimination kann durch Wärmeapplikation, den Einsatz von Hilfsmitteln mit und ohne Oszillation, nachfolgendes Huffing sowie ggf. Absaugen unterstützt werden.

Entlassung aus dem 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;
- die Fähigkeit zu essen und zu schlafen ohne häufige Unterbrechungen infolge Dyspnoe;
- Stabilität der Symptomatik und der arteriellen Blutgase im akzeptablen Bereich über mindestens 24 Stunden;
- die Reduktion der bedarfsorientiert eingesetzten inhalativen raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika auf weniger als 6 x am Tag.

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 O₂-Langzeittherapie 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 [273]. Die weitere Versorgung muss in Zusammenarbeit mit dem Patienten, seinen Angehörigen und dem Hausarzt 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 auf Nikotinkonsum, die Notwendigkeit einer Langzeitsauerstofftherapie und/oder einer Heimbeatmung überprüft werden.

Der Patient muss eine korrekte Inhalationstechnik beherrschen sowie die Fähigkeit zur Erkennung einer Exazerbation [86; 274] und zur Einleitung von Selbsthilfemaßnahmen (im Rahmen von Patientenschulung, Rehabilitation) erwerben.

Weiterhin ist erforderlich:

- regelmäßige fachpneumologische Betreuung mit Überprüfung der antiobstruktiven/antiinflammatorischen und nichtpharmakologischen Therapie zur medikamentösen Exazerbationsvermeidung;
- Influenza-/Pneumokokkenimpfung;
- Therapie von Folge- und Begleiterkrankungen;
- Erstellung eines Notfallplans;
- Abklärung der Indikation ergänzender Therapiemaßnahmen, wie Lungenvolumenreduktionsoperation, Bullektomie, Alpha-1-Antitrypsinsubstitution bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangelpatienten, Antibiotika-Sequenztherapie bei begleitender Bronchiektasenerkrankung und/oder Dauerbesiedlung mit Problemkeimen (*Pseudomonas aeruginosa*);
- Abschätzung der Indikation für rehabilitative Maßnahmen (Anschlussheilbehandlung);
- Einschluss in Schulungsmaßnahmen einschließlich Tabakrauchentwöhnung;
- Überprüfung der Langzeit-Sauerstofftherapie-Indikation.

H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Prophylaxe der akuten Exazerbation

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 [250]. 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.

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

H 11. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Maßnahmen zur COPD-Prävention

Ziel präventiver Maßnahmen ist die Verhinderung von Lungenschädigungen durch die Beseitigung von Risikofaktoren. Dabei ist das Vermeiden bzw. die Reduktion inhalativer Noxen vorrangig, um die Entwicklung und die Progression der COPD zu verhindern. Zigarettenrauchen ist in den entwickelten Industrieländern der wichtigste Risikofaktor für die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Daher ist der Verzicht auf inhalativen Tabakkonsum die entscheidende präventive Maßnahme, die die Entstehung der COPD verhindert bzw. die Progredienz einer bestehenden COPD verlangsamt und die Morbidität und Mortalität der Erkrankung reduziert (Evidenzgrad A [52; 275-279]).

Dabei sind verhaltenspräventive Maßnahmen wie Gesundheitserziehung in der Schule [280] und Aufklärung über die Medien, aber auch verhältnispräventive Maßnahmen wie gesetzliche Regelungen (z. B. rauchfreier Arbeitsplatz [281], Verbot der Tabakwerbung [282]) wesentliche Komponenten einer erfolgreichen Strategie zur Verhinderung des Tabakrauchens (Evidenzgrad A).

Tabakentwöhnung

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 bei COPD-Patienten die weitere jährliche FEV1-Abnahme auf das bei Nichtrauchern übliche Maß (ungefähr 25 ml/Jahr) reduziert werden. Daher ist der Verzicht auf Tabakrauchen die effektivste Einzelmaßnahme zur Verhinderung der Progression der Erkrankung und die Basis der Therapie der COPD [283-286]. Rauchverzicht führt zu einer Verringerung der Verschlechterung der Lungenfunktion [77; 287] und einer Verbesserung der Symptome [288].

Die Raucherentwöhnung ist unabhängig vom Alter der Patienten und dem Stadium der COPD effektiv. Selbst eine kurze Beratung (etwa 3 Minuten) führt in 5-10% der Fälle [289] zur Aufgabe des Nikotinkonsums und sollte als Mindestmaßnahme bei jedem Kontakt mit einem Raucher durchgeführt werden [289; 290]. Es besteht jedoch eine enge Beziehung zwischen Intensität der Beratung zur Aufgabe des Nikotinkonsums und dem Erfolg [291; 292]. Möglichkeiten der verbalen Intervention sind motivierende Kurzkontakte, intensive therapeutische Gespräche sowie verhaltenstherapeutische Gruppentherapien. Multimodale Raucherentwöhnungsprogramme mit sozialer Unterstützung und einer Pharmakotherapie zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit (Bupropion, Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster) können die Erfolgsquoten von Entwöhnungsprogrammen steigern.

A. Maßnahmen zur Raucherentwöhnung in der ärztlichen Praxis

Die Dokumentation der Rauchgewohnheiten und der dringende personenbezogene Rat zur Abstinenz gehören zu den Elementarpflichten des behandelnden Arztes [284]. Wesentliche Elemente für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung sind:

- Dokumentation des Raucherstatus bei jedem Patientenkontakt;
- individuelle Beratung bei jedem Raucher [293-295] nach den 5 A' s [296] (s. Tabelle 8);
- ggf. Vermittlung in Raucherentwöhnungsprogramme [297];
- medikamentöse Entwöhnungshilfen wie Nikotinersatztherapie [298] oder Bupropion [299; 300].

Tabelle 8: Die 5 A's zur Kurzberatung von Rauchern (nach [296])

1. Abfragen des Rauchstatus (Ask)
Ziel: Feststellen der Rauchgewohnheiten bei allen Patienten und Konsultationen. Das Interesse an einer Entwöhnung kann durch eine offene Frage festgestellt werden wie „Haben Sie je versucht, aufzuhören?“, eventuell gefolgt von einer weiteren Frage wie „Wären Sie eventuell daran interessiert, jetzt aufzuhören?“. Die Reaktion des Patienten sollte aufgezeichnet und aktualisiert werden.
2. Anraten des Rauchverzichts (Advise)
Ziel: Empfehlung eines Rauchstopps. Alle Raucher sollten über den Vorteil, das Rauchen aufzugeben, und über die gesundheitlichen Risiken des Weiterrauchens beraten werden. Die Ratschläge sollten nachdrücklich und unmissverständlich sein und sich direkt auf die Person beziehen.
3. Ansprechen der Aufhörmotivation (Assess)
Ziel: Erkennen der Bereitschaft, unmittelbar einen Rauchstopp zu vereinbaren. Es sollte geklärt werden, ob der Raucher bei diesem Kontakt bereit ist, einen Termin für einen Rauchstopp zu vereinbaren. Wenn dies der Fall ist, sollte passende Hilfe angeboten werden (s. 4 „Assist“). Wenn nicht, kommen die Strategien zur motivierenden Intervention zum Einsatz (5 „R“s, s. u.).
4. Assistieren beim Rauchverzicht (Assist)
Ziel: Aktive Unterstützung bei dem Rauchstoppversuch. Wenn der Patient das Rauchen aufgeben will, sollte aktiv Hilfe angeboten werden. Dazu gehört das Festlegen des Ausstiegsdatums, das Erstellen eines Ausstiegsplans, die Einbeziehung des sozialen Umfeldes und zusätzliche Hilfen wie Selbsthilfe-Broschüren.
5. Arrangieren der Nachbetreuung (Arrange)
Ziel: Vereinbarung von Nachfolgeterminen zur Rückfallprophylaxe.

Bei der Mehrzahl der Raucher ist eine Klärung und Stärkung der Motivation notwendig, bevor an einer Abstinenzvereinbarung gearbeitet werden kann. Durch die Aufnahme des 5 A's (assess motivation) in das Ablaufschema der Kurzberatung und deren regelhafte Verstärkung durch die 5 R's wird ein unmittelbarer Bezug zum Stadienmodell der Verhaltensänderung [301] hergestellt. Insbesondere wenn der Raucher nicht bereit ist, bei einem bestimmten Kontakt einen Rauchstopp zu vereinbaren, soll eine motivierende Intervention – die sog. 5 R's – zum Einsatz kommen [296].

Tabelle 9: Die 5 R's zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern [296; 302].

1. Relevanz aufzeigen
Knüpfen Sie die Motivation des Rauchers an seinen körperlichen Zustand, seine familiäre und soziale Situation, an gesundheitliche Bedenken, Alter, Geschlecht und andere Merkmale wie frühere Ausstiegsversuche.
2. Risiken benennen
Kurzfristig: Kurzatmigkeit und Verstärkung von Asthma, Impotenz und Unfruchtbarkeit, erhöhte CO-Konzentration im Serum, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Blutdruckwerte. Langfristig: erhöhte Infektanfälligkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall, Lungenkrebs und andere Krebsarten (Kehlkopf, Mundhöhle, Rachen, Speiseröhre, Bauchspeicheldrüse, Harnblase, Gebärmutter, Leukämie), Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis und Emphysem). Risiken für die Umgebung: beeinträchtigtes Wohlbefinden, Krankheiten der Atemwege, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lungenkrebs. Erhöhung der Infektanfälligkeit für Bronchitis, Lungen- und Mittelohrentzündungen, Erhöhung des Risikos, am plötzlichen Säuglingstod zu sterben, Blutdruckerhöhungen.
3. Reize und Vorteile des Rauchstopps verdeutlichen
Fragen Sie den Patienten, welche Vorteile das Aufhören hat und betonen Sie diejenigen, welche die höchste emotionale Bedeutsamkeit haben.
4. Riegel (Hindernisse und Schwierigkeiten) vor Rauchstopp ansprechen
Entzugssymptome, Angst zu scheitern, Gewichtszunahme, fehlende Unterstützung, Depression, Freude am Rauchen.
5. Repetition
Raucher, die nicht ausstiegswillig waren, sollten bei jedem Folgekontakt erneut mit diesen motivationsfördernden Strategien angesprochen werden.

B. Raucherentwöhnungsprogramme

Die Langzeitergebnisse von Raucherentwöhnungsprogrammen zeigen eine Rückfallhäufigkeit von mehr als 80 % nach 1 Jahr. Mit Hilfe verhaltenstherapeutischer Programme, insbesondere in Kombination mit medikamentösen Entwöhnungshilfen (Nikotinersatztherapie, Nikotin-Pflaster, -Kaugummis, -Tabs oder Bupropion) lässt sich die Erfolgsquote deutlich steigern.

Elemente verhaltenstherapeutischer Raucherentwöhnungsprogramme:

- Klärung und Steigerung der Motivation, Nichtraucher zu werden (z. B. durch die Methodik des „motivational interviewing“) [303];
- Ermittlung des psychologischen Status der Patienten in Bezug auf das Ziel, Nichtraucher zu werden (z. B. durch Erarbeitung des Stadienmodells der Veränderungsbereitschaft nach Prochaska & DiClemente) [301];
- Einführung von Selbstbeobachtungsverfahren (z. B. durch Führen von Tagebüchern über die Situationen, bei denen Patienten ihre Zigarette anzünden) mit dem Ziel, im Rahmen einer Verhaltensanalyse verhaltenstherapeutische Maßnahmen zum Verzicht auf Nikotin in diesen Situationen gezielt einzusetzen (Musterunterbrechung, Ablenkung, Selbstregulation, Belohnung, Alternativstrategien u. a.);
- Weiterleitung von Informationen zur Raucherentwöhnung an andere Betreuer und Bezugspersonen;
- Vereinbarung eines Entwöhnungsdatums mit Kontrolluntersuchungen und Unterstützungsangebote im Verlauf;
- 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;
- rasche Ermutigung des Patienten zu erneuten Entwöhnungsversuchen auch bei Fehlschlägen, da ein langzeitiger Verzicht von Nikotin häufig erst nach 3-4 Entwöhnungsversuchen erreicht wird.

C. Medikamentöse Entwöhnungshilfen

Die Pharmakotherapie sollte in der Raucherentwöhnung eingesetzt werden, wenn die nichtmedikamentösen Maßnahmen erfolglos sind. In Deutschland zugelassen ist die Nikotinersatztherapie und Bupropion.

Alle Formen der Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster, sublinguale Tablette) führen zu einem höheren Langzeiterfolg. Die Nikotinersatztherapie ist effektiver, wenn sie mit Beratung und verhaltenstherapeutischen Programmen kombiniert wird [298].

Relative Kontraindikationen bezüglich des Einsatzes von Nikotinersatzstoffen umfassen die instabile koronare Herzkrankheit, unbehandelte Magengeschwüre, innerhalb der letzten 4 Wochen stattgefundene Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle. Die Behandlung mit Nikotinersatzstoffen sollte in der Regel 8 Wochen nicht überschreiten. 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 insbesondere bei gleichmäßigem Tabakkonsum dem Kaugummi vorzuziehen, da es weniger Training für einen effektiven Einsatz benötigt und mit weniger Complianceproblemen verbunden ist. Nikotinpflaster werden einmal täglich (für 16 bzw. 24 Stunden) appliziert. Über eine stufenweise Reduktion der Pflasterdosierung gelingt ein allmähliches Ausschleichen.

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. Nikotinkaugummi/Nikotin-Sublingualtabletten erreichen schneller den gewünschten Spiegel und können daher entweder zusätzlich (plötzliche starke Entzugssymptomatik) oder alleine (unregelmäßige Raucher) eingesetzt werden. 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 [304]. Nikotin-Sublingualtabletten sind insbesondere bei Zahnprothesenträgern eine sinnvolle Alternative.

Nikotinersatztherapie führt in Kombination mit psychosozialen Support einschließlich adäquater Nachsorge und Rückfallintervention zu einer signifikant höheren Abstinenzrate, die auch nach 5 [77] und 11 [305] Jahren nachweisbar war. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt eine individuelle Beratung mit strukturierter Nachsorge und Rückfallmanagement kombiniert mit der Nikotinersatztherapie auf Dauer gesehen die wirksamste Form der Tabakentwöhnung dar [306].

Das Antidepressivum Bupropion steigert in den ersten 6 Monaten ebenfalls die Entwöhnungsrate [287; 299]. Der Einsatz von Bupropion wird allerdings durch gastrointestinale Nebenwirkungen, gelegentlich auch durch Krampfanfälle limitiert. Bei schwerer Leberzirrhose bzw. Neigung zu Krampfanfällen und schwerer instabiler koronarer Herzkrankheit sollte die Substanz nicht eingesetzt werden.

Schutzimpfungen

A. 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 Mortalität, ferner zu einer Abnahme von sekundär auftretenden Pneumonien (Evidenzgrad A [307-309]).

B. Pneumokokkenschutzimpfung

Bisher fehlt eine eindeutige Evidenz für den positiven Effekt der Pneumokokkenschutzimpfung bei COPD-Patienten im Hinblick auf die Reduktion von Exazerbationen [310; 311].

Wirksam ist die Impfung gegen die bakteriämische Form der Pneumokokkenpneumonie mit hoher Mortalität [312]. Allerdings ist eine erhöhte Inzidenz von Pneumokokkenpneumonien bei Patienten mit COPD nicht gesichert. Bei älteren, chronisch kranken Patienten mit und ohne COPD überwiegen jedoch die potenziellen Vorteile gegenüber den Risiken der Pneumokokkenschutzimpfung [313; 314].

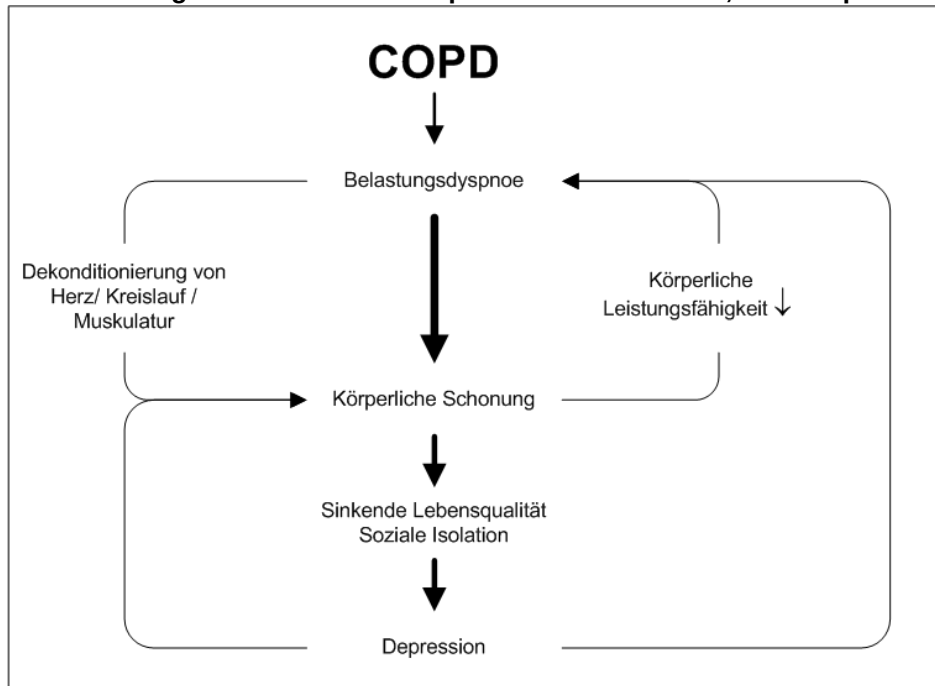
Deshalb kann die Pneumokokkenschutzimpfung für alle COPD Patienten empfohlen werden (Evidenzgrad D). Eine Wiederholungsimpfung sollte im Abstand von 6 Jahren nach der Erstimpfung durchgeführt werden [315].

H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Rehabilitation

Pneumologische Rehabilitation ist ein komplexer Prozess, bei dem über einen längeren Zeitraum verschiedene, wissenschaftlich fundierte diagnostische und therapeutische Verfahren genutzt werden, um für den einzelnen Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Atmungsorgane und daraus resultierenden Funktionseinschränkungen und Behinderungen eine Linderung der physischen und psychischen Beeinträchtigung, eine Steigerung der Lebensqualität mit Wiederherstellung der bestmöglichen Leistungsfähigkeit sowie die Förderung der sozialen Re-Integration zu erreichen. Dafür bedarf es eines interdisziplinären Ansatzes unter Einbeziehung von Ärzten, Psychologen, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten und Ernährungsberatern [152-154; 316; 317].

Mit Hilfe umfassender Rehabilitationsmaßnahmen können auch Auswirkungen der COPD auf die Psyche, etwa eine Depression, behandelt und die soziale Re-Integration gefördert werden [318-320], s. Abbildung 4.

Abbildung 4: Auswirkungen der COPD auf körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Psyche.



Effekte der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit COPD

Die gesicherten Effekte der Rehabilitation sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Hierbei wurden umfassende interdisziplinäre Rehabilitationsprogramme und deren Analysen berücksichtigt [152; 153; 321]. Insbesondere bewirkt pneumologische Rehabilitation eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit [153; 321] und eine Verminderung von Atemnot [154]. Die hierbei erzielbaren Effekte sind signifikant größer als unter einer alleinigen medikamentösen Therapie [4].

Positive Effekte bei COPD-Patienten sind sowohl für stationäre als auch für ambulante Rehabilitationsprogramme dokumentiert [151; 322-325]. Die ambulante oder stationäre Pneumologische Rehabilitation ist daher eine essentielle und effektive Komponente des langfristig ausgerichteten Managements der COPD [153; 158; 321; 324; 326]. Ein Benefit ist besonders für COPD-Patienten höherer Schweregrade gut belegt [150; 157], ebenso auch bei hohem Lebensalter [327]. Die Effektivität steigt mit der Dauer der Rehabilitation [328].

Tabelle 10: Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation – (nach GOLD und [152; 153; 321])

Nutzen der pneumologischen Rehabilitation bei COPD	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 insbesondere in Kombination mit allgemeinem körperlichem 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. Indiziert sind Rehabilitationsprogramme insbesondere für COPD-Patienten der Schweregrade II-IV [4; 5], auch für Raucher [154], insbesondere dann, wenn sie an Entwöhnungsprogrammen teilnehmen.

COPD-Patienten nach notwendiger Akutkrankenhausbehandlung bei COPD-Exazerbation sind mit einer erschreckend hohen Morbidität und Mortalität belastet. So mussten in einer US-amerikanischen Studie [250] von 1016 Patienten, die wegen einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung stationär aufgenommen wurden, 446 Patienten insgesamt 754 mal in den 6 Monaten nach Entlassung erneut stationär behandelt werden. Auch in einer prospektiven Studie aus Spanien [329] mussten von 430 COPD-Patienten, die wegen ihrer Erkrankung akutstationär behandelt wurden, 63 % innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 1,1 Jahren mindestens einmal erneut stationär behandelt werden und 29 % verstarben innerhalb dieses Zeitraumes. Daher sollte speziell bei diesen Patienten die Indikation zur ambulanten oder stationären Anschluss-Rehabilitation regelhaft geprüft werden, zumal es speziell für die Effektivität der pneumologischen Rehabilitation direkt nach COPD-Exazerbation zunehmende Evidenz gibt [273; 330].

Generell besteht die Indikation zur Rehabilitation bei COPD, wenn trotz adäquater kurativer Krankenbehandlung beeinträchtigende körperliche oder psychosoziale Krankheitsfolgen [331] persistieren, welche die Möglichkeiten von alltagsrelevanten Aktivitäten und der Teilhabe am normalen privaten, öffentlichen oder beruflichen Leben behindern [332; 333]. Wichtige spezielle Indikationen sind daher z. B.

- persistierende COPD-Symptome [4; 153];
- Gefährdung der Erwerbsfähigkeit [334; 335];
- drohende Pflegebedürftigkeit [336];
- alltagsrelevante psychosoziale Krankheitsfolgen (Depression, Ängste, Rückzugstendenzen);
- Notwendigkeit von reha-spezifischen nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. medizinische Trainingstherapie, Physiotherapie, Schulung oder psychosoziale Hilfen.

Organisation der pneumologischen Rehabilitation

In der Bundesrepublik Deutschland ist die medizinische Rehabilitation in das gegliederte System der sozialen Sicherung mit seinen unterschiedlichen Zuständigkeiten und Trägerstrukturen eingebunden. Träger und Leistungsrahmen der Rehabilitation sind gesetzlich umfassend geregelt (s. Tabelle 11). In Übereinstimmung mit §§3, 4 und 8 SGB IX formuliert das deutsche Renten-, Kranken- und Unfallversicherungsrecht für den chronisch Atemwegskranken, der Krankheitsfolgen aufweist, ausdrücklich einen Anspruch auf Rehabilitation („Leistungen zur Teilhabe“).

Tabelle 11: Übersicht über Trägerstruktur der medizinischen Rehabilitation

Gesetzliche Rentenversicherung (GRV)	Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) z. B. AOK, Ersatzkrankenkassen	Gesetzliche Unfallversicherung (GUV) z. B. Berufsgenossenschaften
Leistungen zur medizinischen Rehabilitation können einem Versicherten oder Rentner gewährt werden, wenn (§10 SGB VI) • die erhebliche Gefährdung der Erwerbsfähigkeit abgewendet, • die bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich gebessert oder wiederhergestellt oder • deren wesentliche Verschlechterung abgewendet werden kann.	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden gewährt, (§§27, 40 SGB V) um • drohender Behinderung; • Pflegebedürftigkeit; vorzubeugen oder sie nach Eintritt • zu beseitigen; • zu bessern oder • eine Verschlimmerung zu verhüten.	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden erbracht (§7 SGB VII) • aufgrund eines Arbeitsunfalls oder • nach Eintritt einer anerkannten Berufskrankheit. Die Leistungen sollen den Gesundheitsschaden (§26 SGB VII) • beseitigen; • bessern; • eine Verschlimmerung verhüten oder • die Folgen mildern.

Aufgrund dieser Rechtslage und basierend auf dem bio-psycho-sozialen Krankheitsfolgenmodell der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sollen durch die medizinische Rehabilitation persistierende krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen (Einschränkungen der Aktivitäten) oder Beeinträchtigungen der Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben abgewendet, beseitigt, gemindert, in ihre Verschlimmerung verhütet oder ihre Folgen gemildert werden. Deshalb zielt die Rehabilitation nicht nur auf die Beseitigung bzw. Kompensation der körperlichen Krankheitsaspekte ab, sondern zusätzlich immer auch auf die resultierenden psychischen und sozialen Krankheitsfolgen und ihre Bewältigung.

Solche Krankheitsfolgen entstehen in Funktion und Struktur von Körper und Körpersystemen (Schaden), im selbständigen Handeln einer Person (Aktivität) und ihrer Teilhabe an Lebensbereichen (Partizipation) und werden durch den Gesamtlebenshintergrund einer Person (Kontextfaktoren) moduliert. Die WHO fasst in der „International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)“ [331] diese Folgen einer chronischen Krankheit in Klassifikationen der Funktionen und Strukturen, der Aktivitäten, der Partizipation und einer Liste der Kontextfaktoren zusammen.

Das systematische Erfassen und Bewerten (Assessment) derartiger bio-psycho-sozialer Krankheitsaspekte lässt bei vielen COPD-Patienten Krankheitsfolgen erkennen, die der üblichen, vorwiegend medikamentösen Therapie nicht ausreichend zugänglich sind, und deshalb ein eigenständiges, multimodales und interdisziplinäres Konzept der Behandlung erfordern, nämlich das der pneumologischen Rehabilitation [337]. Dabei ist eine wichtige Aufgabe der Rehabilitation die Sicherung bzw. Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. Relevante Rehabilitationsaufgaben (alltagsrelevante krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen bzw. Einschränkungen in der sozialen Teilhabe) ergeben sich aber regelhaft auch bei nicht erwerbstätigen Patienten, z. B. bei Hausfrauen und Rentnern. Daher stellt die kompetente Beratung von COPD-Patienten bezüglich Indikation und Zugangsweg zur medizinischen Rehabilitation – unabhängig vom Versichertenstatus des Patienten – eine wichtige Aufgabe für alle in die Behandlung involvierten Ärzte dar [332; 333].

In enger Abstimmung zwischen Patient, Hausarzt und Pneumologen können auch einzelne ambulante rehabilitative Maßnahmen (Training, Schulung, Tabakentwöhnung, Physiotherapie) wohnortnah, z. B. nach Akutbehandlungen, durchgeführt oder einer stationären Rehabilitation sowohl vor, als auch nachgeschaltet werden. Ein flächendeckendes Angebot an solchen ambulanten rehabilitativen Maßnahmen für COPD-Patienten liegt in Deutschland jedoch z. Z. noch nicht vor.

Voraussetzung für die Einleitung einer ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahme sind ein Antrag des Patienten sowie ein Attest bzw. die Rehabilitationsverordnung des behandelnden Arztes. Die Verordnung von Leistungen der medizinischen Rehabilitation zu Lasten der GKV ist in der seit dem 1.4.2004 geltenden Rehabilitations-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt (auffindbar unter <http://www.g-ba.de>). Bei der Notwendigkeit von Rehabilitationsmaßnahmen ist die Kasse vom feststellenden Arzt per vereinbartem Formblatt Nr. 60 der Vordruckvereinbarung zu informieren. Über das Muster 61 ist die Verordnung zu tätigen. Bei der GRV erfolgt dies durch den „Antrag auf Leistungen zur Rehabilitation“.

Die ambulante oder stationäre Rehabilitation ist insbesondere bei unzureichender Besserung nach ambulanter Krankenbehandlung indiziert sowie als Anschlussrehabilitation nach einer Krankenhausbehandlung. Zur Aufrechterhaltung dauerhafter Effekte können stationäre Rehabilitationen, die in Deutschland die größte Gewähr für eine multimodale, vollständige Rehabilitation bieten, auch wiederholt werden.

Zur Aufrechterhaltung der Effekte umfassender Rehabilitationsprogramme sind nachgeschaltete, wohnortnahe ambulante rehabilitative Maßnahmen wie etwa Bewegungstherapie im Rahmen ambulanter Lungensportgruppen, verbunden mit Elementen der Patientenschulung, indiziert und notwendig (Evidenzgrad D [169; 317; 338]). Positive Effekte bei COPD-Patienten sind sowohl für stationäre als auch für ambulante Rehabilitationsprogramme dokumentiert.

Komponenten der pneumologischen Rehabilitation

Die therapeutischen Inhalte der pneumologischen Rehabilitation variieren in Abhängigkeit von dem für jeden Patienten individuell formulierten Rehabilitationsziel. Hauptinhalte sind neben der Optimierung der Pharmakotherapie ein spezielles körperliches Training (Ausdauer- und Krafttraining [164] der oberen und unteren Extremitäten, ggf. auch Training der Atemmuskulatur), eine umfassende Patientenschulung, eine spezialisierte Physiotherapie und Ergotherapie incl. Hilfsmittelberatung, die Tabakentwöhnung, eine spezialisierte Ernährungsberatung, die Sozial- und Berufsberatung und im Bedarfsfall auch eine psychotherapeutische Mitbehandlung.

Qualitätssicherung in der medizinischen Rehabilitation

Leistungserbringer im Bereich der stationären und ambulanten Rehabilitation sind gesetzlich zur Durchführung interner und externer Qualitätssicherungsprogramme verpflichtet [339]. Die externen und von den Trägern verbindlich vorgegebenen Qualitätssicherungsprogramme spielen eine zunehmende Rolle bei der Belegungssteuerung [340]. Vorgesehen ist eine Harmonisierung der externen Qualitätssicherungsprogramme der Rentenversicherungsträger und der GKV (QS-Reha) [341].

H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Versorgungskoordination

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung durch Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation (Evidenzgrad D).

Die Versorgungskoordination spielt naturgemäß eine herausragende Rolle bei chronischen Erkrankungen wie der COPD. Zahlreiche Schnittstellen und Sektorengrenzen gilt es bei der umfassenden Betreuung dieser Patienten zu berücksichtigen.

Bei jeder haus- oder fachärztlichen Kontrolluntersuchung sollten die Dosierung und die unerwünschten Wirkungen der Medikamente besprochen, sowie die Inhalationstechnik und der Einsatz nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen überprüft werden. Wesentlich ist die Dokumentation der Häufigkeit und des Schweregrades von Exazerbationen. Zunahme der Sputummenge, Auftreten eines purulenten Sputums und akute Atemnot sollten ebenso registriert werden wie die Notwendigkeit einer Steigerung der Medikation mit Bronchodilatoren oder Corticosteroiden sowie der Einsatz von Antibiotika. Schließlich sollten die Hospitalisationen bezüglich Frequenz und Dauer unter Einschluss der Notfallbehandlungen dokumentiert werden.

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen auch, geht es bei der manifesten COPD nicht um eine Heilung im Sinne einer „restitutio ad integrum“, sondern um die Linderung aktueller Symptome, die Verminderung weiterer Verschlechterung, die Vermeidung von Komplikationen und Folgestörungen. Über diesen Sachverhalt sollten die Patienten in einer adressatengerechten Sprache frühzeitig aufgeklärt werden. Dabei ist die zentrale Bedeutung des Rauchens immer sehr eindeutig darzustellen und hierbei auch Hilfe zur Entwöhnung anzubieten bzw. zu vermitteln. Dem Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung und der Beteiligung an Therapieentscheidungen kommt eine Schlüsselstellung in der Versorgung von Patienten mit COPD zu. Dabei sollten Schulungs-, Informations- und Unterstützungsangebote auf gemeinsam formulierte Therapieziele ausgerichtet sein (siehe Kapitel H 11) und Schuldzuweisungen – weil auch kontraproduktiv – unterbleiben.

Allgemeinmediziner und hausärztliche Internisten sind häufig die erste Anlaufstelle für Patienten mit Symptomen. Daneben spielen aber auch betriebsärztliche Untersuchungen und Arztkontakte aus anderen Gründen eine Rolle, vor allem, wenn es um die Erfassung von Risikofaktoren und die Einleitung präventiver Maßnahmen geht (siehe Kapitel H 14). Lungenfachärzten im ambulanten und stationären Bereich kommt darüber hinaus schwerpunktmäßig die Einleitung spezieller Maßnahmen und die Beherrschung akuter bzw. schwerwiegender Verläufe zu. Rehabilitationsmediziner arbeiten u. a. zusammen mit Physiotherapeuten und anderen Fachrichtungen daran, dass COPD-Patienten die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit erlangen oder wiederherstellen und selbstbestimmt und gleichberechtigt am Leben in der Gesellschaft teilnehmen können. Dies schließt die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit ein.

Einige Modellprojekte der integrierten Versorgung verfolgen den Ansatz einer „Lotsenfunktion“ z. B. für Hausärzte (nach §73 SGB V). Sektorenübergreifende Verträge (z. B. nach §140 SGB V) setzen auf die spezifische Steuerungswirkung einer explizit geregelten Kooperation zwischen bestimmten Fachgebieten. Die umfassendste Form der Versorgungsregelung stellen sicherlich die strukturierten Behandlungsprogramme im Sinne des §137f SGB V dar (sog. „Disease Management Programme“, DMP), die derzeit auch für die COPD entwickelt werden. Allen genannten Konzepten ist gemein, dass es sich um freiwillige „Einschreibmodelle“ handelt, die häufig mit positiven Anreizen (z. B. Beitragserstattung für Patienten, Anschubfinanzierung für Leistungsanbieter, Berücksichtigung im Risikostrukturausgleich für Versicherer) um Beteiligung werben. Eine Evaluation dieser Modelle im Hinblick auf die o. g. Ziele der Versorgungskoordination steht für die COPD noch aus.

Überweisungskriterien zwischen den verschiedenen Versorgungsebenen sind in Tabelle 12 zusammengefasst (modifiziert nach G-BA [342]).

Tabelle 12: Überweisungs- und Einweisungskriterien bei COPD (modifiziert nach G-BA [342])

Überweisungskriterien für den koordinierenden Arzt an weitere Fachkollegen/Einrichtungen
• unzureichender Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung; • nicht erklärbare Verschlechterung der Lungenfunktion mit zunehmendem Krankheitswert für den Patienten bzw. Fehlen einer Therapievorstellung, dies rückgängig machen zu können; • Erwägen einer Dauertherapie mit oralen Corticosteroiden; • vorausgegangene Notfallbehandlung mit bedrohlichem Krankheitszustand; • Neuauftreten von Begleiterkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, zusätzliche Lungenerkrankung); • Neuauftreten respiratorischer Insuffizienz bzw. Verschlechterung dieser um etwa 15 bis 25 % vom Ausgangswert; • Prüfung der Indikation zur Langzeit-Sauerstofftherapie; • Verdacht auf berufsbedingte COPD; • Patienten, die weiterhin rauchen – zumindest einmal im Krankheitsverlauf; • Wunsch des Patienten.
Einweisungskriterien für die stationäre Behandlung im Krankenhaus
• Verdacht auf lebensbedrohliche Exazerbation; • schwere, trotz initialer Behandlung persistierende oder schnell progrediente Verschlechterung; • schwere pulmonale Infektion; • Einstellung auf intermittierende häusliche Beatmung.
Kriterien zur Veranlassung einer Rehabilitationsleistung [322; 343]
• ausgeprägte Formen der COPD mit relevanten Krankheitsfolgen trotz adäquater medizinischer Betreuung; • Ausschöpfung der Therapie bei schwierigen und instabilen Verläufen mit schwerer bronchialer Obstruktion, ausgeprägter bronchialer Hyperreagibilität oder psychosozialer Belastung; • schwere medikamentös bedingte Folgekomplikationen; • persistierende COPD-Symptome trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung; • Gefährdung der Erwerbsfähigkeit; • drohende Pflegebedürftigkeit; • Notwendigkeit von reha-spezifischen nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. medizinische Trainingstherapie, Physiotherapie, Schulung oder psychosoziale Hilfen; • nach notwendiger akutstationärer COPD Behandlung [273].

H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 14: Berufsbedingte COPD

Berufliche Noxen können unter verschiedenen Konstellationen geeignet sein, eine chronisch obstruktive Bronchitis bzw. ein Lungenemphysem hervorzurufen. Dieses ereignet sich meist im Gefolge einer berufsbedingten Bronchitis. An einer Reihe von Arbeitsplätzen kam und kommt es unter ungünstigen Lüftungstechnischen Verhältnissen bei Überschreitung gültiger Grenzwerte gehäuft zu Bronchitiden. Eine allgemein akzeptierte Kategorisierung der berufsbedingten Bronchitis gibt es nicht.

Berufsbedingte Atemwegserkrankungen können durch eine Reduktion der inhalativen Noxen vermindert werden. Zu unterscheiden sind:

- kurzfristige Reizerscheinungen durch ungewohnte, aber dabei unbedenkliche Konzentrationen von Atemtrakt-Irritantien (z. B. Ammoniak, Schwefeldioxid, künstliche Mineralfasern);
- chronische Reizerscheinungen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung eines Asthma bronchiale (z. B. durch Isocyanate, Löttrauche);
- chronische Reizerscheinungen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer chronisch obstruktiven Bronchitis (z. B. durch organische Stäube in der Landwirtschaft, Schweißrauche, Pyrolyseprodukte bei Feuerlöscharbeiten, in der Papierherstellung und -verarbeitung).

Die berufsbedingte, nichtobstruktive Bronchitis ist formal keine Berufskrankheit, sie sollte jedoch stets gedeutet werden als Hinweis auf mangelhafte arbeitshygienische Verhältnisse. Bei Verdacht auf Grenzwertüberschreitungen sollte ein Hinweis an den Betriebsarzt / die Sicherheitsfachkraft erfolgen, ggf. an Gewerbeaufsicht oder Unfallversicherungsträger. Bei Entwicklung einer obstruktiven Atemwegserkrankung (Bestimmung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit, longitudinale Lungenfunktionsanalysen) ist eine §3-Anzeige zu erwägen.

Unter folgenden Konstellationen kann die COPD bei einer Berufskrankheit vorkommen:

- als Komplikation der Silikose (Silikotuberkulose);
- als mitunter vom berufsbedingten Asthma bronchiale schwer abgrenzbares Zustandsbild mit geringer Reversibilität der Obstruktion, insbesondere nach langjähriger Exposition gegenüber chemisch-irritativen Arbeitsstoffen und langjährigem Krankheitsverlauf, vielfach in Kombination mit langjährigem Zigarettenrauchen;
- als typische Berufskrankheit beim Arbeiten unter Tage im Steinkohle-Bergbau nach Einwirkung einer kumulativen Feinstaubdosis von $300 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times \text{Jahre}$.

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, Schweißrauche, Mineralfasern und irritativ wirksame Gase wie Ozon, Stickstoffdioxid und Chlorgas [344]. Die beruflich verursachte Bronchitis wird in der Regel als warnender Hinweis auf eine vermehrte Exposition gegenüber Irritantien des Atemtraktes anzusehen sein [345].

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 SGB VII. Die Anerkennung einer obstruktiven Atemwegserkrankung als Berufskrankheit ist im wesentlichen unter den BK-Nummern 4301, 4302, 1315 und 4111 (siehe Tabelle 13) möglich, wobei unter den erstgenannten drei Nummern die asthmatischen gegenüber den bronchitischen Erkrankungen im Vordergrund stehen [346]. Nach epidemiologischen Studien werden bei Beschäftigten mit langjähriger Tätigkeit unter Tage im Steinkohle-Bergbau Erkrankungen an chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem signifikant gehäuft angetroffen. Dies trifft auch zu, wenn radiologische Zeichen einer eindeutigen Silikose nicht vorliegen [347].

Zur Prüfung des Vorliegens der entsprechenden Berufskrankheit 4111 [347; 348] bedarf es der Errechnung der kumulativen Feinstaubdosis. Die Dokumentation der Staubexposition im deutschen Steinkohle-Bergbau 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 gefahrene 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. Tabelle 13 enthält die obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Fassung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 31.10.1997, Tabelle 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 kann und ggf. die gefährdende Tätigkeit aufgegeben ist (BK 4302, 1315), ist die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) vom Gutachter einzuschätzen [349].

Prävention am Arbeitsplatz

Als allgemeinen Staubgrenzwert hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Konzentration des alveolengängigen Anteils (bisher „Feinstaub“) von $1,5 \text{ mg/m}^3$ und eine Konzentration des einatembaren Anteils (bisher „Gesamtstaub“) von 4 mg/m^3 festgesetzt. Überschreitungen sind zulässig, wobei die Höhe der zulässigen Überschreitungen das zweifache des genannten allgemeinen Staubgrenzwertes nicht übertreffen sollte.

Nach gegenwärtigem wissenschaftlichem 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.

Tabelle 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 Steinkohle-Bergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von in der Regel 100 Feinstaubjahren $[(\text{mg}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$.“

Tabelle 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
Steinkohlegrubenstäube unter Tage	4111
Verschimmelter Heu, Stroh, Pilze	4201
Roh-Baumwolle, -Flachs, -Hanf	4202

H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement

Bei der Betreuung chronisch Kranker über Jahre und in bekannter Arzt-Patienten-Beziehung besteht die Gefahr impliziten oder expliziten Einverständnisses zwischen Arzt und Patient, keine – also auch nicht gebotene – Veränderungen am Behandlungskonzept mehr vorzunehmen. Bei den gleichzeitigen Veränderungen sowohl im Verlauf der Erkrankung als auch bei den Entwicklungen der Medizin über die Zeit kann es darüber zu einem Auseinanderklaffen des medizinisch Möglichen und des Realisierten kommen. Dies ist für viele chronische Krankheiten in zahlreichen Studien als Problem identifiziert worden.

Qualitätsmanagement hat daher insbesondere bei chronischen Krankheiten die Funktion, die an der Versorgung beteiligten Personen – einschließlich des Patienten – immer wieder einen Abgleich zwischen „Soll“ einer Versorgung und dem „Ist-Zustand“ vornehmen zu lassen. Dies geschieht mittels Qualitätsindikatoren. Hierzu führt der G-BA aus: „Qualitätsindikatoren sind spezifische und messbare Elemente der medizinischen Versorgung, die zur Einschätzung der Qualität für Ist-Analyse, Festlegung von Zielgrößen und Bestimmung des Grades der Zielerreichung genutzt werden können (...) Sie stellen den Versuch dar, das komplexe Handlungsgeschehen der Versorgung auf wenige Messgrößen zu reduzieren, die gezielt beeinfluss- oder steuerbar sind. Indikatoren sollten bestimmte Eigenschaften haben, z. B. sollten sie valide, evidenz-gestützt, praktikabel, kosteneffektiv, sensitiv gegenüber Veränderungen und beeinflussbar sein. Es geht bei der Interpretation ausdrücklich nicht um eine abschließende Beurteilung in „gute“ oder „schlechte“ Qualität.“ [342]

Tabelle 15: Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren bei Patienten mit COPD im Rahmen eines DMP
 (Quelle: Beschluss des G-BA in der Besetzung nach §91 Abs. 4 SGB V vom 21.09.2004 für ein DMP
 Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen. Begründung: Teil II COPD [342])

Qualitätsziel	Qualitätsindikator
Vermeidung notfallmäßiger Behandlungen.	• Anteil der COPD-Patienten mit stationärer notfallmäßiger Behandlung der COPD in den letzten 12 Monaten, bezogen auf alle eingeschriebenen COPD-Patienten mit Darstellung der patientenbezogenen Häufigkeiten der stationären notfallmäßigen Behandlungen. • Anteil der COPD-Patienten mit nichtstationärer notfallmäßiger Behandlung der COPD in den letzten 12 Monaten, bezogen auf alle eingeschriebenen COPD-Patienten mit Darstellung der patientenbezogenen Häufigkeiten der nichtstationären notfallmäßigen Behandlungen.
Erhöhung des Anteils von COPD-Patienten, die eine Empfehlung zum Tabakverzicht erhalten.	• Anteil der rauchenden COPD-Patienten, bei denen im Dokumentationszeitraum eine Empfehlung zum Tabakverzicht gegeben wurde, bezogen auf die eingeschriebenen rauchenden COPD-Patienten.
Reduktion des Anteils der rauchenden COPD-Patienten.	• Anteil der rauchenden COPD-Patienten, bezogen auf alle eingeschriebenen COPD-Patienten.
Erhöhung des Anteils von COPD-Patienten, die eine Unterweisung zur Inhalationstechnik erhalten.	• Anteil der COPD-Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird, bezogen auf alle eingeschriebenen COPD-Patienten.
Erhöhung des Anteils geschulter COPD-Patienten.	• Anteil der COPD-Patienten, die an einer empfohlenen COPD-Schulung teilgenommen haben, bezogen auf alle COPD-Patienten, denen eine Schulung empfohlen wurde.

Zur Erreichung eines hohen Niveaus in der Versorgung dienen einerseits die Eckpunkte der vorliegenden Versorgungs-Leitlinie und andererseits deren möglichst strukturiert vorgenommene Umsetzung. Beides ist für die jeweiligen Betreuungsbereiche zu Teilen unterschiedlich, es sind aber bestimmbar Größen.

Für den Bereich hausärztlicher Versorgung beinhaltet eine solche strukturierte Umsetzung für den „regelmäßigen Arztbesuch“, also den, der nicht aufgrund von Problemen zustande kommt, die „Abarbeitung“ der folgenden Punkte:

- Klärung des subjektiven Befindens des Patienten;
- Untersuchungsbefund in Bezug auf die Lunge;
- Klärung, ob zwischenzeitlich Verschlechterungen aufgetreten sind und wie damit umgegangen wurde, ob Krankenhausaufnahmen erfolgten etc;
- gegenwärtige Medikation und deren Fortsetzung;
- Nachfragen zum Raucherstatus bzw. Erfragen, was zur Verbesserung in diesem Bereich erreicht ist.
- Erfragen, ob sich für den Patienten bisher nicht angesprochene Fragen oder Probleme ergeben haben.

Weiterhin:

- ggf. Lungenfunktionsmessung;
- ggf. Nachfragen zum Wissen um Maßnahmen bei Verschlechterungen der Lungenfunktion, Infekten etc;
- zumindest in den ersten Jahren: Prüfung, ob die Inhalationstechnik beherrscht wird.

L. Literatur

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "COPD". Niebüll: videel; 2003 [cited: 2005 Sep 06]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/copd/00copd/view>
2. Worth H, Buhl R, Cegla U, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Meister R, Nowak D, Petro W, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/pneumologie/doi/10.1055/s-2002-35553>
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(5):1256-76.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, National Institute of Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59 Suppl 1:1-232.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2004. 2004 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.goldcopd.com/goldwr2004.pdf>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005. Executive Summary. 2005 [cited: 2006 Jan 13]. Available from: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intlId=996>
7. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report. 2nd ed. 2004 [cited: 2005 Jul 08]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de>
8. Dal NR, Berto P, Tognella S, Quareni L. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. Monaldi Arch Chest Dis 2002;57(1):3-9.
9. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. Chest 2003;123(3):784-91.
10. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. Chest 2000;118(5):1278-85.
11. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. Respir Med 1999;93(11):779-87.
12. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96 Suppl III:1-60.
13. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997;94(33):A-2154-A-2155.

14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2004 [cited: 2005 Aug 22]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
15. Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. Report of an expert committee. WHO Tech Rep Ser 1961;213:14-9.
16. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Ciba Guest Symposium report. Thorax 1959;14:286-99.
17. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005: Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze. Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
18. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. Jahrgänge 1968-1999. Stuttgart: Kohlhammer; 1999.
19. Murray CJ, 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.
20. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. Nat Med 1998;4(11):1241-3.
21. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006;27(1):188-207.
22. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000;117 Suppl 2:S5-9.
23. Nowak D, Dietrich ES, Oberender P, Überla K, Reitberger U, Schlegel C, Albers F, Ruckdäschel S, Welsch R. Krankheitskosten von COPD in Deutschland. Pneumologie 2004;58(12):837-44.
24. Rychlik R, Pfeil T, Daniel D, Pfeil B, Mast O, Thate-Waschke I, Lorenz J. Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2001;126(13):353-9.
25. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA, Pinto P, V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350(10):1005-12.
26. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977;1(6077):1645-8.
27. Laurell CB, Erikson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-40.
28. Orie NG, Sluiter HJ, De Vries K, Tammerling K, Wikop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NG, Sluiter HJ, editors. Bronchitis, an international symposium Assen: Royal Vangorum; 1961. p. 43-59.
29. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, Dottorini M. Mild prematurity and respiratory functions. Eur J Pediatr 1993;152(1):55-8.
30. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(3):689-90.
31. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. Thorax 1997;52(10):895-9.
32. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. Eur Respir J 1998;12(6):1366-70.

33. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979;8(3):201-12.
34. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
35. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65(2):161-71.
36. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M. 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(5 Pt 1):1222-8.
37. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. Chronic obstructive pulmonary disease. A report of the Surgeon General. Washington: 1984 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/C/C/S/_nnbccs.pdf
38. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991;100(2):385-8.
39. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001;18(6):914-20.
40. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):905-12.
41. Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, Giustini D, Giuntini C. 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;164(4):585-9.
42. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, editor. *Chronic obstructive pulmonary disease* Toronto: Saunders; 1991. p. 357-63.
43. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1683-9.
44. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130(3):429-40.
45. Taube C, Lehnigk B, Paasch K, Kirsten DK, Jorres RA, Magnussen H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):216-20.
46. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. 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(6):1395-9.
47. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):542-9.
48. 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(5 Pt 1):1557-65.
49. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.

50. Nolan D, White P. FEV1 and PEF in COPD management. *Thorax* 1999;54(5):468-9.
51. 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(3 Pt 2):S92-S94.
52. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(6):895-902.
53. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJ. Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987;42(7):487-90.
54. Quanjer PH. Standardised lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl 16:5-40.
55. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988;148(9):1949-52.
56. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, Newhouse MT. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1069-74.
57. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65(5):354-62.
58. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):624-9.
59. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114(3):216-23.
60. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2004 [cited: 2005 May 30]. Available from: <http://www.thoracic.org/copd/copdpdf.asp>
61. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel MR, Spiro SG. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993;6(4):559-62.
62. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J* 2001;17(2):168-74.
63. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, MacNee W. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991;4(2):141-6.
64. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):653-7.
65. McLean A, Warren PM, Gilleooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992;47(3):144-9.
66. Worth H, Breuer HW, Dorow P. Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 1998;52:225-31.
67. Morgan MD, Denison DM, Strickland B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax* 1986;41(11):855-62.

68. Lehtonen J, Sutinen S, Ikaheimo M, Paakko P. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988;93(4):839-42.
69. Niedermeier J, Barner M, Borst M. Empfehlungen zur Anwendung der Echokardiographie in der pneumologischen Diagnostik. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 1998;52:232-7.
70. Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989;96(6):1247-51.
71. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestal RE. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992;47(6):410-3.
72. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, Folgering H, Verbeek AL, van der Hoogen HJ, van Weel C. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991;303(6815):1426-31.
73. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26):1902-9.
74. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245):1297-303.
75. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23.
76. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948-53.
77. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA, Jr., Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
78. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Köhler D, Kohlhauf M, Lehr CM, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe K, Raschke F, Scheuch G, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001;55(12):579-86.
79. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. Ausgabe 2005. Aulendorf: Edition Cantor Verl.; 2004. Available from: <http://www.rote-liste.de>
80. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):555-9.
81. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10(4):815-21.
82. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, Jenkins RJ, Winter JH, Dhillon DP. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996;51(7):689-93.
83. 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(7):750-4.

84. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(5):1103-8.
85. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1283-9.
86. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981;36(8):585-9.
87. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114(2):411-5.
88. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98(4):835-9.
89. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, Laliberte G, Dickinson G. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest* 1990;98(2):295-7.
90. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Eilersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989;149(3):544-7.
91. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, DeLorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am J Med* 1986;81(5A):81-90.
92. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994;105(5):1411-9.
93. Rennard SI. Extended bronchodilator treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996;6:282-6.
94. Gillissen A, Buhl R, Rabe KF, Vogelmeier C, Welte T. Bronchodilatoren in der Dauertherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Med Klin (Munich)* 2005;100(5):246-54.
95. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000;117 Suppl 2:S63-6.
96. Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest* 2000;117 Suppl 2:S67-9.
97. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-16.
98. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T, Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(2):217-24.
99. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320(23):1521-5.
100. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48(3):227-32.
101. Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23(1):15-22.
102. Evans WV. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6459):1649-51.

103. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(4 Pt 1):1030-6.
104. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.
105. Williamson BH, Milligan C, Griffith K, Sparta S, Triebe AC, Thompson PJ. An assessment of major and minor side effects of theophylline. *Aust N Z J Med* 1988;19:539.
106. Kirsten DK, Wegner RE, Jorres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;104(4):1101-7.
107. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997;112(6):1514-21.
108. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):747-51.
109. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, Kottakis J. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119(5):1347-56.
110. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15(5):878-85.
111. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, Joseph AM, Niewoehner DE. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):174-8.
112. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, Kampmann JP. 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(10):715-8.
113. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11-6.
114. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):800-2.
115. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, de Vries G, Mostert R, Slangen J, Wouters EF. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17(3):337-42.
116. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003794.
117. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66(6):495-500.
118. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, Gunnarsen G, Garsdal P, Sander P, Pedersen JZ. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.

119. 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(4):351-5.
120. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987;81(4):341-8.
121. Jackson IM, 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(3):198-206.
122. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. 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(6):405-15.
123. Grassi C. Longterm oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double blind controlled study. Multicenter Study Group. *Eur J Respir Dis* 1980;61 Suppl 111:93-108.
124. Meister R. Langzeittherapie mit Acetylcystein Retard-Tabletten bei Patienten mit chronischer Bronchitis. Eine doppelblinde-placebokontrollierte Studie. *Forum Prakt Allg Arzt* 1986;25:198-205.
125. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322(7297):1271-4.
126. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000;16(2):253-62.
127. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22(2):209-21.
128. Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G, Daniotti S, Bonsignore G, Ferrara G, Carnimeo N, Chianese R, Catena E, Marcatili S. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration* 1987;51 Suppl 1:42-51.
129. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, van HC, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del DM, De BW, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
130. Kardos P, Cegla U, Gillissen A, Kirsten D, Mitfessel H, Morr H, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Vogelmeier C, Voshhaar T, Worth H, Eckardt V, Klimek L. Kurzfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Med Klin (Munich)* 2004;99(8):468-75.
131. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poë RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114 Suppl 2 Managing:S133-81.
132. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1719-24.
133. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1713-4.
134. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;105(5):1383-91.

135. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT, Jr., Szalkowski MB, Renzetti AD, Jr. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1269-73.
136. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, Radermecker M, Bury T, Ansquer J. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991;4(3):308-10.
137. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. 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(27):1611-6.
138. 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(6 Pt 1):1877-80.
139. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. 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(3):287-92.
140. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44(5):387-90.
141. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4(8):926-31.
142. Schonhofer B, Suchi S, Haidl P, Köhler D. Eine Epidemiologie zum Stellenwert von oral appliziertem Morphinum als Therapieform des schwergradigen Lyngenemphysems vom Pink-Puffer-Type. *Med Klin (Munich)* 2001;96(6):325-30.
143. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):49-59.
144. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998;53(4):265-8.
145. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998;11(2):428-33.
146. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86(4):317-25.
147. Ram FS, Brocklebank DM, Muers M, Wright J, Jones PW. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002170.
148. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC, Jr., Hudgel DW, Boyars MC, Sahn S. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996;100(1A):62S-69.
149. Chavannes N, Vollenberg JJ, van Schayck CP, Wouters EF. Effects of physical activity in mild to moderate COPD: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52(480):574-8.
150. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1248-53.
151. Worth H, Meyer A, Folgering H, Kirsten D, Lecheler J, Magnussen H, Pleyer K, Schmidt S, Schmitz M, Taube K, Wettengel R. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2000;54(2):61-7.

152. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1666-82.
153. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. *Chest* 1997;112(5):1363-96.
154. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001;56(11):827-34.
155. Ringbaek TJ, Broendum E, Hemmingsen L, Lybeck K, Nielsen D, Andersen C, Lange P. Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Exercise twice a week is not sufficient! *Respir Med* 2000;94(2):150-4.
156. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15(3):517-25.
157. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, Goldstein RS. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003793.
158. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003;18(3):213-21.
159. Puhan MA, Schunemann HJ, Frey M, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax* 2005;60(5):367-75.
160. Bernhard S, Whittom P, Leblanc P. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901.
161. Wurtemberger G, Bastian K. Funktionelle Effekte unterschiedlicher Trainingsformen bei Patienten mit COPD. *Pneumologie* 2001;55(12):553-62.
162. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De PK, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19(6):1072-8.
163. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2036-45.
164. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):669-74.
165. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):925-9.
166. Lotters F, van TB, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20(3):570-6.
167. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):533-9.
168. Geddes EL, Reid WD, Crowe J, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med* 2005;99(11):1440-58.
169. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(12):1184-91.

170. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D, Magnussen H. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59(1):44-51.
171. Informationen der AG Lungensport in Deutschland e.V. 2005 [cited: 2005 Aug 16]. Available from: <http://www.lungensport.org>
172. Wewel AR, Jorres RA, Kirsten D. Möglichkeiten und Perspektiven häuslichen Trainings bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2005;59(5):328-36.
173. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2005;99(10):1297-302.
174. Monninkhof EM, van der Valk PDLPM, van der PJ, van Herwaarden CL, Partidge MR, Walters EH, Zielhuis GA. Self-management education for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002990.
175. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004;52(3):259-66.
176. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 1997;111(4):1077-88.
177. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995;122(11):823-32.
178. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9(3):237-52.
179. 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(6):2000-5.
180. Dhein Y, Birkenmaier A, Schacher C, Otte B, Munks-Lederer C, Worth H. Evaluation eines ambulanten und strukturierten Schulungsprogramms für Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis. *Pneumologie* 2000;54 Suppl 1:S12.
181. Worth H, Dhein Y. Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns* 2004;52(3):267-70.
182. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beupre A, Begin R, Renzi P, Nault D, Borycki E, Schwartzman K, Singh R, Collet JP. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163(5):585-91.
183. Gadoury MA, Schwartzman K, Rouleau M, Maltais F, Julien M, Beupre A, Renzi P, Begin R, Nault D, Bourbeau J. Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(5):853-7.
184. Steier J, Petro W. Physikalische Therapie bei COPD - Evidence based Medicine? *Pneumologie* 2002;56(6):388-96.
185. Bekkering GE, Hendriks HJM, Chadwick-Straver RVM, Gosselink R, Jongmans M, Paterson WJ, van der Schans CP, Verhoef-de-Wijk MCE, Decramer M. Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2003 [cited: 2005 Aug 16]. Available from: http://www.fysionet.nl/dossier_files/uploadFiles/EngCOPDGIIn.pdf
186. Murray JF. The ketchup-bottle method. *N Engl J Med* 1979;300(20):1155-7.

187. Anthonisen NR, Riis P. The value of lung physiotherapy in the treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis. *Acta Med Scand* 1964;175:715-9.
188. Graham WG, Bradley DA. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Engl J Med* 1978;299(12):624-7.
189. King M, Phillips DM, Gross D, Vartian V, Chang HK, Zidulka A. Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall compression. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(3):511-5.
190. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J* 1999;14(6):1418-24.
191. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7(10):1793-7.
192. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
193. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1435-8.
194. Wouters EF, Schols AM. Nutritional depletion in COPD. *Eur Respir Rev* 1997;7:60-5.
195. Fitting JW. Nutritional support in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47(3):141-3.
196. Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124(4):376-81.
197. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961-6.
198. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12):2807-13.
199. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, Khan F, ZuWallack R. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997;10(7):1576-80.
200. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
201. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000998.
202. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1075-82.
203. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1511-7.
204. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):283-8.
205. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19(2):120-7.

206. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(9):745-51.
207. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1268-74.
208. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124(5):1733-42.
209. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, Fournier M, Storer TW. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):870-8.
210. Cegla UH, Retzow A. Physiotherapie mit dem VRP1 bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen--Ergebnisse einer multizentrischen Vergleichsstudie. *Pneumologie* 1993;47(11):636-9.
211. App EM, Wunderlich MO, Lohse P, King M, Matthys H. Oszillierende Physiotherapie in der Behandlung von Atemwegserkrankungen - rheologischer und antientzündlicher Effekt. *Pneumologie* 1999;53:348-59.
212. Cegla UH, Bautz M, Frode G, Werner T. Physiotherapie bei Patienten mit COAD und tracheobronchialer Instabilität-Vergleich zweier oszillierender PEP--Systeme (RC-Cornet, VRP1 Desitin). Ergebnisse einer randomisierten Prospektivstudie an 90 Patienten. *Pneumologie* 1997;51(2):129-36.
213. King M, Feng W, Deng WW, Huang SG, Cheng QJ, Cegla UH. Short-term efficacy of RC-Cornet in decreasing cohesiveness of sputum in COPD-patients. *Chest* 1998;225:318.
214. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
215. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997;52 Suppl 5:S1-28.
216. Canadian Respiratory Review Panel. Guidelines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Toronto: 1998.
217. Laitinen LA, Koskela K. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish National Guidelines for Prevention and Treatment 1998-2007. *Respir Med* 1999;93(5):297-332.
218. Magnussen H, Goeckenjan G, Köhler D, Matthys H, Morr H, Worth H, Wuthe H. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2001;55(10):454-64.
219. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
220. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
221. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493-8.
222. Leach RM, Davidson AC, Chinn S, Twort CH, Cameron IR, Bateman NT. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax* 1992;47(10):781-9.

223. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
224. 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(7201):19-23.
225. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996;110(2):411-6.
226. Köhler D, Criege CP, Raschke F. Leitlinien zur häuslichen Sauerstoff- und Heimbeatmungstherapie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM), Arbeitsgruppe Nächtliche Atmungs- und Kreislaufstörungen (AGNAK), Arbeitskreis Heim- und Langzeitbeatmung. *Pneumologie* 1996;50(12):927-31.
227. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995;50(6):604-9.
228. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):538-44.
229. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116(2):521-34.
230. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
231. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000;16(6):1037-42.
232. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):S398-401.
233. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, Bacharova L, Schwartz J, Katsouyanni K. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10(5):1064-71.
234. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
235. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.
236. Tellez-Rojo MM, Romieu I, Ruiz-Velasco S, Lezana MA, Hernandez-Avila MM. Daily respiratory mortality and PM10 pollution in Mexico City: importance of considering place of death. *Eur Respir J* 2000;16(3):391-6.
237. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, Aneiro L, Kowalsky S. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):722-9.
238. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):523-7.

239. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1996;27(2):159-63.
240. Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV1 in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994;105(6):1709-12.
241. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991;99(3):595-9.
242. Meissner E, Niedermeyer J, Worth H, Dorow P, Thalhofer S, Petermann W, Breuer HW, Borst MM, Olschewski H, Rasche K, Oertel R, Sill V. Diagnostik der akuten Lungenembolie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 2000;54(12):587-91.
243. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266(1):80-3.
244. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998;18(2):125-33.
245. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105(5):366-72.
246. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341(8844):511-4.
247. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274(23):1852-7.
248. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, Gliozzi F, Ciappi G. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98(3):272-7.
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(1):89-94.
250. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
251. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):289-92.
252. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agusti-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1(6):536-9.
253. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115(1):38-48.
254. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1328-33.

255. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LS, Harmon KR, Abel J, Niewoehner DE. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;107(3):305-9.
256. Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Kenn K, Matthys H, Pfister R, Rabe KF, Sauer R, Vogelmeier C, Wettengel R, Worth H, Menz G. Management der akuten Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(33):1721-7.
257. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
258. 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(9177):456-60.
259. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
260. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001288.
261. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113(6):1542-8.
262. Vogel A, Worth H, Adam D. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. und der Deutschen Atemwegsliga e. V. *Chemother J* 2000;9(1):3-23.
263. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenzwerk CAPNETZ. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. 2005 [cited: 2006 Jan 27]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/082-001.htm>
264. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58(6):1849-58.
265. Georgopoulos D, Rossi A, Moxham J. Ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998;7:189-208.
266. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-5.
267. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9(6):1240-5.
268. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-806.
269. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.

270. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
271. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. 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(9):721-8.
272. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134(7):600-20.
273. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res* 2005;6(1):54.
274. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):425-38.
275. Fletcher CM. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford: Oxford University Press; 1976.
276. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb JD, Maclean CJ, Vollmer WM, Johnson LR, Fong KO, Rodriguez BL, Masaki KH, Buist AS. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1778-85.
277. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG, Jr. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(5 Pt 1):1345-8.
278. Sherrill DL, Holberg CJ, Enright PL, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal analysis of the effects of smoking onset and cessation on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):591-7.
279. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.
280. Thomas R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001293.
281. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002;325(7357):188.
282. Lovato C, Linn G, Stead LF, Best A. Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003439.
283. Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Tabakbedingte Störungen - "Leitlinie Tabakentwöhnung". AWMF-Leitlinien-Register 076/006. Düsseldorf: 2004 [cited: 2005 Jul 12]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/076-006.htm>
284. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121(3):932-41.
285. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002999.
286. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Tabakabhängigkeit. Köln: 2001 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/90_Tabakabhaengigkeit_2001_1Auflage.pdf

287. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357(9268):1571-5.
288. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106(4):410-6.
289. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. Sick of Smoking: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
290. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999;54(1):1-2.
291. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259(19):2883-9.
292. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Amick TL, Pekow PS, Hosmer D, Quirk M, Kalan K. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991;6(1):1-8.
293. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165.
294. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001292.
295. Rigotti NA, Munafo MR, Murphy MF, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001837.
296. US Department of Health and Human Services, Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville: 2000 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.7644>
297. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001007.
298. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
299. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
300. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000031.
301. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51(3):390-5.
302. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364(9436):791-802.
303. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: Preparing people for change. New York: Guilford Press; 1991.
304. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence. *Eur Respir J* 1996;9(4):629-31.

305. Murray RP, Connett JE, Rand CS, Pan W, Anthonisen NR. Persistence of the effect of the Lung Health Study (LHS) smoking intervention over eleven years. *Prev Med* 2002;35(4):314-9.
306. Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJ, Jacobs JE, van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med* 2004;98(9):805-15.
307. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
308. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):120-5.
309. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002733.
310. Simberkoff MS, Cross AP, Al Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, Richmond AS, Smith RP, Schiffman G, Shepard DS. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315(21):1318-27.
311. Williams JH, Jr., Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986;104(1):106-9.
312. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. 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(9261):1008-11.
313. Schaberg T. Pneumokokkenschutzimpfung. *Pneumologie* 2001;55(12):543-5.
314. Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000422.
315. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. 2001 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.rki.de/cln_006/nn_225668/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/28_01.html_nnn=true
316. Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10(3):744-57.
317. Bergmann KC, Fischer J, Schmitz M, Petermann F, Petro W. Die stationäre pneumologische Rehabilitation für Erwachsene: Zielsetzung-diagnostische und therapeutische Standards-Forschungsbedarf. *Pneumologie* 1997;51(5):523-32.
318. de Godoy DV, de Godoy RF. A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(8):1154-7.
319. Garuti G, Cilione C, Dell'Orso D, Gorini P, Lorenzi MC, Totaro L, Cirelli G, Clini E. Impact of comprehensive pulmonary rehabilitation on anxiety and depression in hospitalized COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59(1):56-61.
320. Withers NJ, Rudkin ST, White RJ. Anxiety and depression in severe chronic obstructive pulmonary disease: the effects of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1999;19(6):362-5.
321. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348(9035):1115-9.

322. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9201):362-8.
323. Wijkstra PJ, van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7(2):269-73.
324. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344(8934):1394-7.
325. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitis: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32(3):307-11.
326. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290(17):2301-12.
327. Katsura H, Kanemaru A, Yamada K, Motegi T, Wakabayashi R, Kida K. Long-term effectiveness of an inpatient pulmonary rehabilitation program for elderly COPD patients: comparison between young-elderly and old-elderly groups. *Respirology* 2004;9(2):230-6.
328. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(2):143-5.
329. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100-5.
330. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329(7476):1209.
331. World Health Organization (WHO). International classification of functioning, disability and health (ICF). Geneva: 2001 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: <http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm>
332. Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA). Rehabilitationsbedürftigkeit und Indikationsübergreifende Problembereiche - Leitlinien für den Beratungsärztlichen Dienst der BfA. 2002 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: http://www.bfa.de/nr_5910/de/Inhalt/Publikationen/Sonstige/Infos_20f_C3_BCr_20_C3_84rzte-Dokumente/Reha-Bed_C3_BCrftigkeit_20_2F_20Indikations_C3_BCbergreifend.html
333. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitations-Richtlinien) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 8 SGB V in der Fassung vom 16. März 2004 (BAnz. S. 6769) vom 31. März 2004 in Kraft getreten am 1. April 2004. 2004 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=41621>
334. Verband deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), Reha-Kommission. Krankheits-spezifische Konzepte. In: VDR, Reha-Kommission, editor. Kommission zur Weiterentwicklung der Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung. Abschlußberichte. Band III, Teilband 2. Frankfurt: VDR; 1991. p. 483-4.
335. Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA). Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei Krankheiten der Atmungsorgane - für den Beratungsärztlichen Dienst der BfA. 2004 [cited: 2005 Aug 12]. Available from: http://www.bfa.de/nr_5910/de/Inhalt/Publikationen/Sonstige/Infos_20f_C3_BCr_20_C3_84rzte-Dokumente/Reha-Bed_C3_BCrftigkeit_20_2F_20Pneumologie.html
336. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). Begutachtungs-Richtlinien Vorsorge und Rehabilitation vom 12. März 2001. 2001 [cited: 2005 Aug 12]. Available from: <http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/1885f053c9a0c58500256a31005377e7?OpenDocument>

337. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearing-Bericht "Asthma bronchiale". Köln, München: Zuckschwerdt Verlag; 2001 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/asthma/00asthma/view>
338. Szczepanski R, Taube K, Junggeburth J, Worth H. Ambulante wohnortnahe pneumologische Prävention und Rehabilitation bei obstruktiven Atemwegserkrankungen-Stand, Perspektive und Forschungsbedarf . Pneumologie 1998;52(8):475-82.
339. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsame Empfehlung Qualitätssicherung nach § 20 Abs. 1 SGB IX vom 27. März 2003. 2003 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.bar-frankfurt.de/arbeit/pdf/Qualit%Etssicherung.doc>
340. Vereinbarung zu Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement in der stationären Vorsorge und Rehabilitation nach § 137d Abs. 1 und 1a SGB V zwischen den Spitzenverbänden der Krankenkassen und den für die Wahrnehmung der Interessen der Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen maßgeblichen Spitzenorganisationen vom 1.4.2004. 2004 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.qs-reha.de/downloads/vereinbarung.pdf>
341. Gemeinsame Erklärung der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung, der Spitzenverbände der gesetzlichen Unfallversicherung, des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA) und der Bundesknappschaft über eine Zusammenarbeit in der Qualitätssicherung der medizinischen Rehabilitation. 1999 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: http://www.vdak.de/reha/gem_erklaerung_qs_reha_okt_1999.pdf
342. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V "Anforderungen" an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Teil I: Asthma bronchiale. Beschluss des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs. 4 SGB V vom 21.09.2004 für ein DMP Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen. 2005 [cited: 2005 Jul 08]. Available from: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=85
343. Griffiths F, Green E, Tsouroufli M. The nature of medical evidence and its inherent uncertainty for the clinical consultation: qualitative study. BMJ 2005;330(7490):511.
344. Morgan WK, Reger RB. Chronic airflow limitation and occupation. In: Cherniack NS, editor. Chronic obstructive pulmonary disease Philadelphia: Saunders; 1991. p. 270-85.
345. Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Anhaltspunkte für die Ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz. Bonn: 1996.
346. Nowak D. Berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung (BK4301 und 4302). Gutachterliche Bemerkungen zum Krankheitsbegriff und zur MdE. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2000;35:164-7.
347. Morfeld P, Piekarski C. Chronische Bronchitis und Emphysem als Berufskrankheit der Steinkohlenbergleute. Heidelberg: Haefner; 1996.
348. 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) x Jahre]". Pneumologie 1996;50(9):652-4.
349. Kroidl RF, Nowak D, Seyen S. Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1999.