

Expertentreffen COPD: Exazerbation der COPD¹

Exacerbation of COPD

Autoren

J. Lorenz¹, R. Bals², M. Dreher³, B. Jany⁴, R. Koczulla⁵, M. Pfeifer⁶, W. Randerath⁷, G. Steinkamp⁸, C. Taube⁹, H. Watz¹⁰, W. Windisch¹¹

Institute

- 1 Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid
- 2 Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
- 3 Sektion Pneumologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Aachen
- 4 Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg
- 5 Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Marburg
- 6 Pneumologie, Klinik Donaustauf und Universitätsklinikum Regensburg
- 7 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Krankenhaus Bethanien, Solingen
- 8 Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Schwerin
- 9 Department of Pulmonology, Leiden University Medical Center
- 10 Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
- 11 Abteilung Pneumologie – Lungenklinik, Krankenhaus Merheim – Kliniken Köln, Universität Witten/Herdecke

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-106559>

Pneumologie 2017; 71: 269–289

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Joachim Lorenz, Klinikdirektor, Klinik für Pneumologie, internistische Intensivmedizin, Infektiologie und Schlafmedizin, Märkische Kliniken GmbH, Klinikum Lüdenscheid, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenscheid
Joachim.Lorenz@klinikum-luedenscheid.de,
www.maerkische-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Akute Verschlechterungen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) galten über lange Zeit als vorübergehende, gelegentlich auch lebensbedrohliche Symptom-

verschlechterungen, die jedoch keinen Bezug zum Verlauf der Grunderkrankung haben. Erst Mitte des letzten Jahrzehnts wurde gezeigt, dass Patienten mit schweren, stationär behandlungsbedürftigen Exazerbationen in der Folge eine erheblich erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Diese Einsicht konnte 2012 durch eine große, populationsbasierte Kohortenanalyse konsolidiert werden. Heute gilt die schwere Exazerbation als ein Hauptrisikofaktor für die Krankheitsprogression. In der vorliegenden Zusammenfassung einer Expertentagung im Februar 2017 wird der aktuelle Stand der Kenntnisse zur Exazerbation der COPD dargestellt. Er umfasst die pathogenetischen Prozesse, die auslösenden Mechanismen, die Charakteristika der Patientengruppen mit häufigen Exazerbationen und die Prädiktoren einer schlechten Überlebensprognose. Die Rolle von Komorbiditäten wird näher betrachtet. Die Darstellung der Pharmakotherapie der Exazerbation wird ergänzt durch eine ausführliche Betrachtung des ventilatorischen Supports. Zur Frage der Exazerbationsprävention werden die verfügbaren Pharmaka analysiert. Die Bedeutung nicht medikamentöser Präventivmaßnahmen wird im Einzelnen untersucht.

ABSTRACT

Acute worsenings of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were for a long time regarded as transient deteriorations, although occasionally life-threatening. No connection to disease progression was recognized. Data emerging during the last decade showed that patients had a considerably worse survival outcome after severe exacerbations. This insight was consolidated in 2012 by a large population-based cohort analysis. At present, severe exacerbations are regarded as key risk factors for COPD disease progression. The present article summarises the current knowledge on exacerbations of COPD, as delineated during an expert workshop in February 2017. It comprises pathogenic mechanisms, exacerbation triggers, the characteristics of frequent exacerbaters, and the predictors of worse survival outcome. The role of comorbidities is considered more closely. The presentation of the pharmacotherapy of acute exacerbation is supplemented by an overview of ventilatory support. Finally, pharmacological and non-pharmacological preventive measures are summarised.

¹ Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Einführung: Krisen verstehen

Joachim Lorenz

Jede Exazerbation der COPD ist eine Krise im Verlauf einer chronisch progredienten Erkrankung. Es lohnt daher, sich mit krisenhaft verlaufenden Entwicklungen auseinanderzusetzen. Der Begriff der Krise wird in vielen Bereichen des Alltagslebens, der Wissenschaft und auch in der Medizin verwendet. Grundsätzlich bezeichnet die Krise einen Knotenpunkt in der Dynamik komplexer Entwicklungen mit mehreren miteinander verbundenen Determinanten. Krisen gehorchen einer typischen Dynamik. Würde es gelingen ihre konstitutiven Charakteristika besser zu verstehen, könnten Modelle für die Lösung krisenhafter Vorgänge entwickelt werden.

Die Synonyme für Krisen stehen für ihre unterschiedlichen Varianten. Eine Krise bezeichnet zum Beispiel in der Infektiologie oder in der Psychotherapie einen Wendepunkt in einem Krankheitsverlauf, der sowohl den Weg zu einer Heilung/Besserung wie auch den einer desaströsen Entwicklung einleiten kann. In anderen medizinischen Kontexten wird der Begriff „Schub“ verwendet, wenn sich eine Erkrankung akut verschlechtert und damit einen Schritt hin zu einer ungünstigen Prognose markiert. Beispiele dafür sind in der Rheumatologie und in der Psychiatrie (Psychosen) zu finden. In der Pneumologie spricht man bei Atemwegserkrankungen und bei interstiellen Lungenerkrankungen von Exazerbationen (lat. exazerbare = aufstacheln). Diese Bezeichnung enthält sich einer prognostischen Wertung.

Wenn man im Kontext von Krisen die Geschichte der Makroökonomie betrachtet, erkennt man Schwankungen der wirtschaftlichen Aktivität, die sich zyklisch in vier Phasen abspielen: Der Aufschwung, die Hochkonjunktur, der Abschwung (Rezession) und die Krise (Depression). Diese regelhafte Abfolge wurde früher als Krisenzyklus, heute neutraler als Konjunkturzyklus bezeichnet. Seit dem ausgehenden 18. Jahrhundert werden fünf solcher, nach einem russischen Ökonom genannten, „Kondratjew-Zyklen“ unterschieden, die historische Zeiträume von jeweils 50 bis 60 Jahren umfassen [1]. Auslöser eines Kondratjew-Zyklus ist meist die Einführung einer neuen Technologie oder die Erschließung neuer Märkte, die die Güterproduktion antreiben. Den Hintergrund der Gesamtdynamik bildet die schwankende, aber dennoch stetige Zunahme der globalen Wirtschaftsleistung seit Beginn des bürgerlichen Zeitalters. Die Eigendynamik von Krisen kann von außen, zum Beispiel durch den politischen Sektor oder den Finanzsektor, gestört werden. Ein Beispiel dafür ist die Eurokrise im Jahr 2009. Die Länder der Eurozone entwickeln sich ökonomisch stark auseinander, hinsichtlich der Lohnstückkosten, der Leistungsbilanz und der Produktivität. Andererseits sind sie aber durch ein System von steuernd eingreifenden Regularien (Wechselkursautomatismus, Bankeninterventionen) eng miteinander verbunden. Über diese Artefakte geriet das gesamte System ins Wanken. Aus der gesamteuropäischen Bankenkrise entwickelte sich in der Folge eine südeuropäische Krise der Realwirtschaft und eine Staatsschuldenkrise und letztlich auch eine Vertrauenskrise in das Konstrukt der Europäischen Union.

»Die Krise ist die gewaltsame Auflösung des Widerspruchs« schrieb Karl Marx in einem bekannten Zitat [2]. Tatsächlich werden Krisen durch Widersprüche ausgelöst. In der Makroökonomie ist es der Widerspruch zwischen Produktion und Konsum. Im Bereich der Seele geht es um das psychische Repertoire in Konfrontation mit gesellschaftlichen Erwartungen und Normen. So können die Merkmalsträger bestimmter Persönlichkeitsvarianten in anderen gesellschaftlichen Kontexten als Schamanen hohes Ansehen genießen, während sie in Europa als psychotisch gelten.

Was können wir in dem uns hier gestellten Thema aus der allgemeinen Betrachtung krisenhafter Dynamiken lernen? Auf zwei Aspekte soll hier eingegangen werden.

1) Wenn die Hypothese zutrifft, dass die Exazerbation der COPD die gewaltsame Auflösung eines Widerspruchs darstellt; wo ist dann der Widerspruch? Im Jahr 2004 haben Hogg und Mitarbeiter eine beeindruckende Publikation zur Morphologie der kleinen Atemwege in der COPD publiziert [3]. Die Erkrankungsschwere wurde mit der Qualität und Quantität lokaler Entzündungszellen korreliert. Nach diesen Daten kann der Erkrankungsprogress als entzündliches Resultat eines Missverhältnisses von Epithelprotektion und einwirkenden Aggressoren verstanden werden. Eine profunde Kenntnis der zugrunde liegenden, bisher noch weitgehend unbekanntes lokalen Immunmechanismen hat das Potenzial, erhebliche therapeutische Fortschritte zu ermöglichen, so wie es aktuell in der Onkologie sichtbar wird. Die Enttäuschung über die Rolle von Kortikosteroiden in der Behandlung der COPD sollte diesen Weg nicht behindern.

2) Krisendynamiken haben kommunikative Aspekte: Eine Krise beginnt dann, wenn sie wahrgenommen wird. Die Wahrnehmung einer krisenhaften Entwicklung zerstört zwar vorübergehend das Regelvertrauen in die normalen Vorgänge. Die Wahrnehmung dieses Verlustes hat jedoch auch das Potenzial, sogenanntes „fundamentales Lernen“ zu ermöglichen, das geeignet ist, das Regelvertrauen wieder herzustellen. Aus der Wissenschaft der Geschichte ist zu lernen, dass nicht wahrgenommene objektiv krisenhafte Entwicklungen in Katastrophen münden können. Klassische historische Beispiele dessen sind der Untergang Roms im Jahr 474 und die Französische Revolution 1789.

Zur Medizin: Eigentlich wäre zu vermuten, dass mit der Verschlechterung von Atemmechanik und Gasaustausch die Patienten auch stärkere Symptome verspüren. Jedoch ist die interindividuelle Variabilität der Symptome bei COPD erstaunlich groß und schwankt sowohl über den Tagesverlauf sowie hinsichtlich der unterschiedlichen Dimensionen (Husten, Dyspnoe oder Auswurf) um den Faktor 2 [4]. Prognostische Konsequenzen wurden bei Asthma untersucht. Von Kindern mit Asthma waren nur 60% bzw. 37% in der Lage, Symptome tagsüber bzw. in der Nacht wahrzunehmen, die mit Verschlechterungen des peak flow assoziiert waren [5]. Eine mangelnde Symptomwahrnehmung trägt bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma nicht nur zur Morbidität bei, sondern erhöht auch die Letalität [6]. Der Wahrnehmung der Krise sollte in der Medizin mehr Beachtung geschenkt werden. So sind beispielsweise Exazerbationsschulungen dazu geeignet, bei Patienten mit mangelnder Symptomwahrnehmung Abhilfe zu schaffen.

Wie funktioniert die Exazerbation?

Robert Bals

Um neue Wege der Diagnostik und Therapie der akuten Exazerbation bei COPD (AECOPD) zu beschreiben, ist es notwendig, zu verstehen, welche Prozesse dabei ablaufen. In frühen Studien wurden verschiedene klinische Parameter identifiziert, um den Verlauf einer AECOPD aufzuzeigen [7]: Symptomatik, respiratorisches Versagen, Lungenfunktion und die Länge des Krankenhausaufenthaltes. Im Folgenden werden verschiedene Aspekte dargestellt, die den Ablauf einer AECOPD beleuchten.

Mechanismen

Die Mechanismen, die einer AECOPD zugrunde liegen, sind nur teilweise verstanden [8]. Dies beginnt bereits mit der Ätiologie, welche im klinischen Alltag nicht immer angegeben werden kann. Typischerweise wird die AECOPD durch einen Infekt des Respirationstraktes verursacht [9]. Von aktuellem wissenschaftlichen Interesse ist die Frage, wie sich die Besiedelung der Lunge mit Mikroorganismen während einer AECOPD verändert. Die Gesamtheit aller Mikroorganismen an einem Ort bezeichnet man als Mikrobiota, die Summe des Genmaterials dieser Mikroorganismen als Mikrobiom. Frühere Studien zeigten, dass sich die bakterielle Zusammensetzung bei einer AECOPD verändert [10]. Aktuelle Studien über das Mikrobiom beschreiben detaillierte Zusammenhänge zwischen der Besiedelung der Lunge und dem Auftreten einer AECOPD [11, 12].

Auch Störungen anderer Organe, zum Beispiel extrapulmonale Infektionen, können die bei schwerer COPD stark eingeschränkte Funktion der Lunge weiter reduzieren, sodass das klinische Bild einer AECOPD erscheint. Dies macht die Differentialdiagnose komplex.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch existieren verschiedene Vorstellungen zum Verlauf einer AECOPD. Ausgehend von der Infektionskomponente kommt es zu einer lokalen und systemischen Entzündung, welche die bereits eingeschränkte Funktion der Lunge weiter dezimiert. Letztendlich werden nahezu alle pathophysiologischen Störungen der stabilen COPD verschlechtert. Die zunehmende Obstruktion und Überblähung führt zu einer Zunahme der Dyspnoe und zur Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Patienten. Die Atempumpe, deren Funktion oft bereits in der stabilen Phase eingeschränkt ist, wird durch die vermehrte Atemarbeit noch stärker belastet. Ein Versagen der Atempumpe ist charakterisiert durch eine Hyperkapnie, eine respiratorische Azidose und eine Hypoxämie. Eine Oxygenierungsstörung bei AECOPD hat mehrere Ursachen, neben der Ventilationsstörung kommt es auch zu zunehmenden Verteilungsstörungen. Die gestörte Funktion der Lunge und die systemische Entzündung führen auch zu Schädigungen anderer Organsysteme, insbesondere zu kardiovaskulären Problemen [13].

Symptomatik

Für den Patienten entscheidend ist die Symptomatik, die seine Lebensqualität wesentlich beeinflusst. In der Klinik ist die Abfrage von Symptomen ein wichtiger Schritt zur Verdachts-

diagnose, wobei vermehrter Husten, Auswurf, Sputumkonversion und gesteigerter Medikamentenbedarf die Leitsymptome darstellen. Patienten berichten meist über einen langsamen Beginn der Symptomatik, welche nach einem Peak wieder abflaut. Nach der Geschwindigkeit des Symptomanstiegs können AECOPD mit schnellem und langsamen Beginn unterschieden werden [14].

Biomarker

Es ist vielfach versucht worden, einen spezifischen Biomarker für AECOPD zu finden, bislang jedoch ohne Erfolg. Um die Infektion während einer AECOPD zu identifizieren, eignen sich die bekannten Entzündungsmarker (Leukozyten, CRP, Procalcitonin). Es wurde vorgeschlagen, zur Diagnose und Steuerung einer Antibiotikatherapie das Procalcitonin zu verwenden [15, 16]. Außerdem wurden eine Reihe von Biomarkern evaluiert, um eine AECOPD zu erkennen oder die Prognose zu verbessern [17–20], ohne dass dies in die klinische Praxis Eingang gefunden hätte. Auch eine erhöhte Zahl von Eosinophilen ist mit einem Risiko für AECOPD und eine schwere Verlaufsform assoziiert [21, 22]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Sputumpurulenz die Notwendigkeit einer Antibiose vorhersagt [23].

Frequent Exacerbator – was sind die Facts?

Referent: Henrik Watz

Klinische Charakteristika

Bei Patienten mit schwerer COPD unterscheidet man nach dem klinischen Erscheinungsbild klassischerweise zwischen dem Pink Puffer und dem Blue Bloater. Die klinischen Charakteristika von Blue Bloatern mit schwerer COPD und zwei oder mehr Exazerbationen im Vorjahr lassen sich aus der REACT-Studie ableiten [24]. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren, die Hälfte der Patienten waren noch aktive Raucher, die Lungenfunktion war stark eingeschränkt mit einer mittleren postbronchodilatatorischen FEV1 von 1,1 Litern, und die Patienten gaben im Lebensqualitätsfragebogen CAT mit einem Mittelwert von 20 eine relativ hohe Symptomlast an.

Im Unterschied dazu gibt es zum Phänotyp „Pink Puffer“ nur spärliche Angaben zu häufigen Exazerbierern. In einer schwedischen Studie wurden COPD-Patienten an pneumologischen Spezialambulanzen nach dem Vorhandensein des Phänotyps chronische Bronchitis und der Häufigkeit von Exazerbationen im Vorjahr gruppiert [25]. Von 373 Patienten hatten 37% eine chronische Bronchitis, 15% ohne und 22% mit Exazerbation. Die übrigen 63% hatten keine chronische Bronchitis, und die Anteile ohne bzw. mit Exazerbation lagen hier bei 36% bzw. bei 27%.

Bronchiektasen

Die Hochauflösende Computertomografie (HRCT) der Lunge erlaubt gegenüber der konventionellen Thoraxübersichtsaufnahme eine frühere Diagnosestellung von Bronchiektasen. In einer Metaanalyse von sechs klinischen Studien ergab sich ein

klarer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Bronchiektasen in der HRCT bei Patienten mit COPD und der Häufigkeit von Exazerbationen [26]. Dieselbe Auswertung zeigte eine deutliche Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Bronchiektasen und dem Nachweis pathogener Erreger (Odds Ratio 3,5) bzw. dem Vorliegen einer chronischen Pseudomonasinfektion (Odds Ratio 7,3), sodass dies der biologische Mechanismus für die klinische Assoziation häufige Exazerbationen und Vorhandensein von Bronchiektasen sein könnte.

GOLD-Schweregrad

Eine Post-hoc-Analyse der Studie "Prevention Of Exacerbations with Tiotropium in COPD" (POET-COPD) wertete den Zusammenhang zwischen Schweregrad der COPD und Zahl der Exazerbationen aus [27]. Als häufige Exazerbierer definiert waren Patienten mit zwei oder mehr Exazerbationen während der Studienbehandlung. Diese Gruppe machte im GOLD-Stadium 3 und 4 zusammen 15,6% der Teilnehmer aus, im GOLD-Stadium 2 waren es nur 11,6%. Wurden die 598 häufigen Exazerbierer mit den anderen Exazerbations-Gruppen verglichen, ergaben sich vor allem Unterschiede bei der Lungenfunktion: die post-bronchodilatatorische FEV1 lag hier im Mittel bei 43,0%, während sie bei den 4685 Patienten ohne Exazerbation mit durchschnittlich 50,1% des Solls höher war. Bei den übrigen klinischen Charakteristika wie Alter, Geschlecht oder Raucheranamnese waren die Resultate in den Gruppen sehr ähnlich.

Biomarker

Das Akutphaseprotein Fibrinogen wurde von der FDA als Marker für Studien bei COPD-Patienten zugelassen [28]. Teilt man COPD-Patienten in solche mit niedrigem bzw. hohem Fibrinogen ein, so haben innerhalb von zwölf Monaten Patienten mit hohem Fibrinogen häufiger mindestens eine Exazerbation als solche mit niedrigen Werten. Fibrinogen war jedoch nicht der klinischen Anamnese überlegen, denn den größten Einfluss auf die Häufigkeit von Exazerbationen im Studienverlauf hatte die anamnestische Angabe der früheren Exazerbationen.

Eine Auswahl von ca. 90 Biomarkern wurde in zwei großen Patientenkohorten überprüft, nämlich in den Kohorten COPDGene (Genetic Epidemiology of COPD) und SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study) [29]. Die einzelnen Biomarker ergaben durchaus unterschiedliche Resultate in den beiden Kohorten. Einzig alpha-2-Makroglobulin wies in beiden Kohorten eine Assoziation mit der Häufigkeit von schweren Exazerbationen auf. Dagegen zeigte sich für Fibrinogen in keiner der beiden Kohorten eine signifikante Beziehung zur Exazerbationshäufigkeit. Insgesamt waren die Ergebnisse relativ ernüchternd, denn Biomarker im Blut hatten keinen nennenswerten prädiktiven Wert für Exazerbationen.

Eosinophile im Blut

In einer Post-hoc-Analyse einer klinischen Prüfung mit Vilanterol/Fluticasonfuorat wurden die Patienten nach ihrer Eosinophilenzahl im Blut gruppiert [30]. Betrachtet man nur den Studienarm mit Vilanterol, war die jährliche Rate von Exazerbationen mit höheren Eosinophilenzahlen im Blut positiv assoziiert,

d. h. je mehr Eosinophile im Blut, desto mehr Exazerbationen. In dem Studienarm mit der zusätzlichen Gabe des inhalativen Steroids Fluticasonfuorat konnte diese höhere Exazerbationsrate bei Patienten mit mehr Eosinophilen im Blut gesenkt werden.

Auch in der WISDOM-Studie, in der es um das Absetzen von inhalativen Steroiden ging, wurden eosinophile Granulozyten im Blut gemessen. Eine Post-hoc-Analyse ergab bei Patienten mit ≥ 300 oder ≥ 400 eosinophilen Granulozyten/ μl eine deutliche Zunahme von Exazerbationen, nachdem das inhalative Steroid abgesetzt worden war [31]. Auch eine epidemiologische Studie aus Dänemark zeigte einen Zusammenhang zwischen Eosinophilie und Exazerbationen, hier insbesondere der schweren Exazerbationen mit Hospitalisierung [32]. Es scheint also sinnvoll, die eosinophilen Granulozyten bei der Beurteilung des COPD-Patienten mit einzubeziehen, auch wenn COPD-Patienten nicht häufiger als die Allgemeinbevölkerung erhöhte Eosinophilenzahlen aufweisen [32].

Phänotyp der Exazerbation

Die unterschiedlichen Auslöser von 182 Exazerbation bei 86 Patienten wurden von einer englischen Studiengruppe über ein Jahr lang beobachtet [33]. Die Autoren identifizierten vier dominierende Cluster: bakterielle Auslöser, virale Auslöser, Eosinophile und eine Gruppe mit geringer Inflammation.

Exazerbations-Häufigkeit

Auch ein aktuelles Editorial legt eindrucksvoll dar, dass für die Häufigkeit von Exazerbationen bei COPD klinische Parameter weiterhin stärker prädiktiv sind als Biomarker [34]. Die kürzlich publizierte Auswertung der COPDGene Studie nach fünf Jahren Beobachtungszeit zeigt deutlich, dass Exazerbationen den Lungenfunktionsfall beeinflussen [35]. Den größten Verlust an FEV1 zeigten Patienten im GOLD-Stadium 1, die Exazerbationen erlitten hatten: Bei ihnen fiel die FEV1 von 2,3 auf 2,0l ab. Im Stadium GOLD 4 hatten die Patienten, die nach fünf Jahren noch am Leben waren und nachuntersucht werden konnten, dagegen eine praktisch stabile Lungenfunktion, ganz gleich, ob sie Exazerbationen hatten oder nicht.

Besorgniserregend sind Befunde aus Europa (ohne Deutschland) zur Letalität bei COPD-Exazerbation [36]. Bereits im Krankenhaus verstarben je nach Schweregrad zwischen 3% und 5% der Patienten. Innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung lag die Mortalität noch einmal zwischen 3% und 8%, mit deutlicher Zunahme bei höherem Schweregrad.

FAZIT

COPD-Patienten, die häufig exazerbieren, sind vor allem durch ihren klinischen Phänotyp charakterisiert. Die Anamnese spielt die wichtigste Rolle, denn je mehr Exazerbationen der Patient im Vorjahr erlitten hatte, desto größer ist das Risiko für eine baldige erneute Exazerbation. Um Risiko-Patienten zu identifizieren, kann sich der Kliniker zusätzlich an Bronchiektasen im CT orientieren oder an einer Eosinophilie im peripheren Blut.

Welche Exazerbationen verkürzen warum das Leben?

Referent: Winfried J. Randerath

Prognostische Bedeutung der Exazerbation der COPD

Eine kanadische Studie von Suissa et al. belegt eindrucksvoll die hohe Mortalität von COPD-Patienten nach einer Exazerbation [37]. Darin wurde eine Kohorte von mehr als 70.000 Patienten, die zwischen 1990 und 2005 zum ersten Mal wegen einer exazerbierten COPD hospitalisiert wurden, bis März 2007 nachverfolgt. Mehr als 50.000 Todesfälle wurden registriert. Nach sorgfältiger Adjustierung zeigte sich, dass etwa 20% der Patienten innerhalb eines Jahres verstorben waren, 50% nach 3–4 Jahren und 75% nach 7–8 Jahren. Diese Daten belegen, was für eine hochernste Erkrankung die akute Exazerbation der COPD darstellt. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Mehrzahl der Patienten lediglich eine Bedarfstherapie erhielt, im Unterschied zur heute üblichen Dauertherapie.

In den letzten Jahren wurden keine wesentlichen Fortschritte hinsichtlich des Überlebens nach Exazerbation erzielt. Innerhalb eines Jahres nach Exazerbation verstarben zwischen 22% und 40% der Patienten [38–40].

In einer amerikanischen Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob sie vor oder nach dem Jahr 2000 eingeschlossen wurden. Hinsichtlich erneuter Hospitalisation, der Krankenhausverweildauer und der Mortalität hatte die rezentere Kohorte unter der neueren Therapie zwar signifikant bessere Ergebnisse. Die quantitativen Unterschiede waren jedoch gering, und bei der Mortalität beobachtete man eine Reduktion von 4,8% im Jahr 2002 auf 3,9% im Jahr 2010 [41].

Eine prospektive Studie verglich zwei Kohorten miteinander: Patienten aus den Jahren 1996–97 und aus den Jahren 2003–2004 [42]. Die Langzeit-Mortalität über drei Jahre nahm deutlich ab, und zwar von 47% auf 39%. Einen entscheidenden Beitrag dafür lieferte die Komorbidität, vor allem die Herzinsuffizienz.

Risikofaktoren und Phänotypen

Daten der ECLIPSE-Studie wurden dazu verwendet, bestimmte Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichen Überlebenszeiten zu identifizieren [43]. Mehr als 2000 Patienten wurden drei Jahre lang nachverfolgt, und es wurden 41 unterschiedliche Variablen ausgewertet. Dabei ergaben sich fünf unterschiedliche Cluster. Die höchste Mortalität hatten die Cluster C und D, nämlich Patienten mit systemischer Inflammation, Komorbidität, niedriger FEV1 und einem schweren Emphysem.

In eine andere Studie wurden 342 COPD-Patienten drei Monate nach ihrem ersten stationären Aufenthalt wegen Exazerbation aufgenommen und über vier Jahre nachbeobachtet [44]. Patienten mit einer geringeren FEV1 (durchschnittlich 38% im Unterschied zu 63% des Solls) zeigten die höchste Gesamtmortalität, während Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung, Adipositas, Diabetes und Inflammation die höchsten Hospitalisationsraten aus kardiovaskulärer Indikation hatten. Autoren aus Skandinavien verfolgten 256 Patienten über durchschnittlich 8,7 Jahre nach und registrierten dabei 202 To-

desfälle (79%) [45]. Die Mortalität war höher bei Patienten mit schwerer COPD. Man beobachtete auch eine Assoziation mit Kachexie und Diabetes. Mit höherem GOLD-Stadium nahm jedoch die relative Bedeutung der Komorbidität ab.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit akuter COPD-Exazerbation und akutem Atmungsversagen nachverfolgt [46]. Dabei wurden zwei Gruppen ausgewertet, nämlich Patienten mit oder ohne Eosinophilie (Grenze bei 2% Eosinophile). Patienten ohne Eosinophilie hatten mehr Entzündungszeichen und wurden länger auf der Intensivstation behandelt. Ihre Mortalität lag bei 24,9% und war damit signifikant höher als die von Patienten mit Eosinophilie (12,9%). Hier schien die Eosinophilie eher einen protektiven Effekt zu haben, oder sie war ein Marker für ein besseres Überleben der Patienten.

Auch eine Anämie könnte das Überleben nach Exazerbation beeinflussen. Dies legten Ergebnisse einer kleineren prospektiven Kohortenstudie mit 117 Patienten nahe [47]. Patienten, die nach einem Jahr Follow-up noch lebten, hatten initial signifikant bessere Hämoglobinwerte, nämlich 13,8 g/dl im Vergleich zu 12,4 g/dl bei verstorbenen Patienten.

In einer aktuellen Studie erwies sich die körperliche Aktivität als stärkster Prädiktor der Mortalität in dem Jahr nach akuter Exazerbation [48]. Bei den mehr als 2400 Patienten wurde das Ausmaß der körperlichen Aktivität bei stationärer Aufnahme und zwei Monate später verglichen. Patienten, die ihre körperliche Aktivität steigern konnten, hatten eine größere Überlebenschance als die übrigen Patienten. Langzeitsauerstofftherapie oder nichtinvasive Beatmung waren ebenfalls Einflussfaktoren für die Mortalität, jedoch in geringerem Maße als die körperliche Aktivität.

Frühere Exazerbationen

Vorausgegangene COPD-Exazerbationen beeinflussen den Langzeitverlauf entscheidend. Im Zeitraum von fünf Jahren wurden die Zeitabstände zwischen den Exazerbationen immer kürzer, bis sie zwischen der 9. und 10. Exazerbation nur noch weniger als 4 Monate betragen [37]. In der POET-Studie starben von den Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation rechnerisch 5,4 Patienten pro 100 Patientenjahre, bei Patienten ohne Exazerbation lag die Rate nur bei 1,7 pro 100 Patientenjahre [27]. Wichtige Prädiktoren für das Exazerbations-Risiko waren auch die Dauer der COPD (≥ 6 Jahre), männliches Geschlecht und eine Kachexie. Eine Auswertung der ECLIPSE-Studie unterschied Patienten mit oder ohne COPD-Hospitalisation im ersten Jahr [49]. Frühere Hospitalisation war der größte Prognosefaktor mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,7. Emphysem und Sauerstofftherapie hatten dagegen einen deutlich geringeren Einfluss mit Hazard Ratios von jeweils 1,7.

Die ersten Wochen nach Exazerbation

Bei Auswertung speziell der Todesfälle während der ersten 90 Tage wurde deutlich, dass die meisten Personen während der frühen Phase nach Exazerbation verstarben [37]. Hier lagen die Raten bei 40–45 Todesfällen pro 10.000 Patienten pro Tag. Bis Tag 90 nahm diese Rate kontinuierlich ab bis auf zuletzt etwa 5 Todesfälle pro 10.000 Patienten pro Tag. Demnach verstarben

zu Beginn achtmal so viele Patienten wie in den darauffolgenden Wochen.

Der Einfluss der frühen Phase der Exazerbation wurde in einer Metaanalyse evaluiert und dabei das Alter der Patienten herausgerechnet [50]. Hier erwies sich die Zeit direkt nach der Hospitalisierung als kritische Phase mit einer deutlichen Übersterblichkeit.

Frühe Rezidive waren das Thema einer weiteren Arbeit [51]. Dabei ging es um Patienten, die nach akuter COPD-Exazerbation innerhalb von 30 Tagen wieder stationär aufgenommen werden mussten. Deren Quote lag bei 20%. Diese Patienten waren charakterisiert durch niedrigere FEV1, höhere Dyspnoe-Scores und einen höheren klinischen Schweregrad. Ein besonders wichtiger Risikofaktor waren zwei oder mehr vorausgegangene Exazerbationen (HR 2,47). Das Frührezidiv selbst war ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität (HR 2,48), sodass die Prognose von Patienten mit Frührezidiv als besonders kritisch einzuschätzen ist.

Hyperkapnische Atmungsinsuffizienz

Ein systematischer Review analysierte die Mortalität nach Hospitalisierung wegen akuter Exazerbation bei COPD [52]. Einbezogen wurden 37 Studien mit knapp 190.000 Patienten. Die Mortalität auf der Intensivstation lag im Durchschnitt bei 29%. Risikoprädiktoren waren Alter, Glasgow Coma Scale und pH-Wert. Patienten mit hyperkapnischer und NIV-pflichtiger Exazerbation wurden im Zeitraum 2011–2013 in einer retrospektiven Kohortenstudie ausgewertet [53]. Die Krankenhausmortalität betrug etwa 4%, und nach drei, sechs und zwölf Monaten lag die Mortalität bei 14,5%, 19,5% und 30%. In der multivariaten Analyse ergaben sich ein höheres Alter und ein niedrigeres Albumin als prädiktive Parameter für das Überleben in den ersten zwölf Monaten. Für die Krankenhausmortalität besaßen auch der pH-Wert und der paCO_2 nach 24 Stunden Vorhersagekraft.

Die Studie von Köhnlein et al. konnte sehr schön zeigen, dass COPD-Patienten mit stabiler hyperkapnischer Atmungsinsuffizienz von einer nichtinvasiven Beatmung über zwölf Monate klar profitieren; ihre Mortalität war signifikant geringer als die der Standardtherapie-Gruppe [54]. In eine niederländische Studie zur nicht-invasiven Beatmung wurden die Patienten während der akuten Phase der Exazerbation eingeschlossen, nämlich wenn sie nach 48 Stunden noch hyperkapnisch waren [55]. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich über ein Jahr kein Unterschied zwischen nicht-invasiver Beatmung und Standardtherapie, gemessen an Mortalität oder Rehospitalisierung wegen respiratorischer Probleme. Daraus lässt sich ableiten, dass man 3–6 Monate nach Beginn einer nichtinvasiven Beatmung einen Auslassversuch machen sollte, da nicht alle Patienten dauerhaft hyperkapnisch bleiben.

Infektion

Dänische Autoren werteten knapp 180.000 Patienten mit akuter Exazerbation aus, davon gut 50.000 mit der ersten Exazerbation [56]. Die Patienten wurden zwei Gruppen zugeteilt, nämlich Exazerbation mit oder ohne Pneumonie. Von der ersten bis zur siebten Exazerbation nahm der relative Anteil von

Pneumonien allmählich ab. Bei der ersten Exazerbation lag die 30-Tage-Mortalität ohne und mit gleichzeitiger Pneumonie bei 8% bzw. bei 12%. Lungeninfiltrate erhöhten also das Risiko, innerhalb eines Monats zu versterben. Eine Auswertung der Veterans Health Affairs-Datenbank berechnete die Mortalität bei drei Patientengruppen: nur Pneumonie (n=4.433) im Vergleich zu akuter COPD-Exazerbation mit (n=3.478) oder ohne Pneumonie (n=154) [57]. Das geringste Überleben zeigten COPD-Patienten mit Pneumonie, gefolgt von COPD-Patienten ohne Pneumonie und den Pneumonie-Patienten.

Der Einfluss einer Pseudomonasinfektion wurde in einer kleineren Studie mit 181 exazerbierten COPD-Patienten untersucht [58]. Hier war der Pseudomonas-Nachweis mit einer deutlich geringeren 3-Jahres-Überlebensrate assoziiert, mit einer Mortalität von 58,6% gegenüber 34,9% bei den übrigen Patienten.

Vorhersagemodelle

Einige Autorengruppen entwickelten Algorithmen für die Vorhersage des Mortalitätsrisikos beim einzelnen Patienten. In einer prospektiven Kohortenstudie aus Spanien ergaben sich als prädiktive Variablen die Dyspnoe zu Beginn, eine Herzerkrankung, der Glasgow Coma Scale (GCS) sowie klinische Hinweise für angestregtes Atmen, wie paradoxe Atmung oder Aktivierung akzessorischer Atemmuskulatur [59]. Die höchste 30-Tage-Mortalität ergab sich für Patienten mit starker Dyspnoe, paradoxer Atmung und einem $\text{GCS} < 15$. Für die 60-Tage-Mortalität spielte zusätzlich die Komorbidität eine Rolle.

FAZIT

Exazerbationen beeinflussen bei COPD den Verlauf und die Prognose entscheidend mit. Je häufiger Exazerbationen auftreten, desto größer ist die Mortalität. Als Marker für Risikopatienten wurden Kriterien identifiziert wie systemische Inflammation, Komorbidität, Lungenfunktion und hyperkapnische Atmungsinsuffizienz.

Der Patient mit COPD-Exazerbation auf der Intensivstation

Referent: Wolfram Windisch

Beim Emphysem mit Hyperinflation schränkt das abgeflachte Zwerchfell die Funktion der Atempumpe ein [60]. Es besteht eine Myopathie des Zwerchfells, die Atemlast ist erhöht und die Kapazität erniedrigt. Hier kann bereits eine pharmakotherapeutische Bronchodilatation die Zwerchfellfunktion wirksam verbessern, indem sie die Überblähung signifikant verringert [61]. Dabei können schon kleine Veränderungen die Funktion der Atempumpe deutlich steigern. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann die gestörte Atemmechanik allerdings nur mechanisch durch künstliche Beatmung verbessert werden. Dies betrifft sowohl die Langzeitbeatmung als auch die Akutbeatmung auf der Intensivstation.

Bei schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz mit ventilatorischer Einschränkung verbessert die nichtinvasive Beatmung (NIV) die Ventilation durch zwei Mechanismen: ein externer PEEP wirkt der dynamischen Überblähung (intrinsischer PEEP) entgegen, und eine inspiratorische Druckunterstützung steigert die Kraftentwicklung des Zwerchfells [62]. Nach NIV verbessern sich respiratorische Funktion und Symptomatik, gemessen an Blutgasen, Atemfrequenz und Dyspnoe. Komplikationen, die mit der Intubation assoziiert sind, werden verhindert, beispielsweise Beatmungspneumonie, Tracheostomie oder Weaning-Versagen.

Ergebnisse der nichtinvasiven Beatmung

Die ersten positiven Resultate der NIV wurden schon vor über 20 Jahren publiziert [63]. Die klassische Studie von Brochard zeigte eine dramatische Reduktion der Intubations-Frequenz von 74% in der Standard-Gruppe auf nur 26% in der NIV-Gruppe. Komplikationen waren deutlich seltener, und es verstarben unter NIV nur 9% der Patienten, im Unterschied zu 29% unter Standardtherapie. Eine Metaanalyse aus 2003 wertete zahlreiche Studien zur NIV aus [64]. Die Autoren machten deutlich, dass die NIV bei exazerbierter COPD die Therapie der Wahl ist, dass sie früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollte, besonders bei pH-Werten zwischen 7,20 und 7,35, und dass sie die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert. Beeindruckend waren die niedrigen Zahlen zu den Numbers needed to treat (NNT): für die Reduktion der Mortalität lag die NNT bei 8 und für das Verhindern einer Intubation sogar nur bei 5.

Wenn im Verlauf die NIV nicht ausreicht und man auf den Tubus umsteigen muss, ist die Prognose der Patienten eher kritisch [65]. Die Gründe für ein Versagen der NIV sind vielfältig [66]. Auch wenn nicht selten der Patient eine eingeschränkte NIV-Toleranz hat, darf das Scheitern der NIV nicht nur auf den Patienten bezogen werden. Mangelnde Erfahrung oder Expertise im Behandlungsteam, Fehler bei der Auswahl der Beatmungsparameter und des Beatmungszugangs sowie Nicht-Beachtung von Komorbiditäten oder ein nicht passendes Siedierungsmanagement können ein NIV-Versagen begründen. Desynchronisation mit dem Ventilator auch in Folge von Problemen mit der pneumatischen Triggerung bei pulmonaler Überblähung ist schließlich ein wesentlicher Grund für ein NIV-Versagen bei COPD.

Leitlinien

Vor zwei Jahren hat die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin ihre Leitlinie zur NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz publiziert [67]. Auch hier wird betont, dass diese Behandlung früh in Erwägung gezogen werden sollte, nämlich bei pH Werten unter 7,35, also viel früher als bei der Intubation. Zu den absoluten Kontraindikationen der NIV gehören die fehlende Spontanatmung des Patienten, gastrointestinale oder pulmonale Blutungen, Verlegungen der Atemwege oder ein nicht hyperkapnisch bedingtes Koma. Eine schwere Hypoxämie oder schwere Azidose ($\text{pH} < 7,1$) gilt als relative Kontraindikation, ebenso wie ein hyperkapnisch bedingtes Koma.

Nichtinvasive und invasive Beatmung sind keine konkurrierenden Therapiestrategien, sondern sie ergänzen sich. Beim einzelnen Patienten können sie im Verlauf auch alternierend eingesetzt werden.

Neuere Verfahren: NAVA und ECCO₂R

Moderne Ventilatoren leiten die elektrische Aktivität des Zwerchfells kontinuierlich mit Hilfe spezieller Sonden ab und steuern die Beatmung gemäß der elektrischen Signale des Zwerchfells. Diese neural regulierte Beatmungsunterstützung (Neurally Adjusted Ventilatory Assist, NAVA) ist vielversprechend, da sie die pneumatische Triggerung des Ventilators umgeht. Diese Technik wird auch in der Klinik des Referenten verwendet; allerdings gibt es dazu erst wenige Studiendaten.

Ein anderes neuere Verfahren ist die extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R). Erste Publikationen zu dieser Technik stammen aus dem Jahr 1978 [68]. Ein wesentlicher Unterschied zur klassischen ECMO bei ARDS besteht in den unterschiedlich hohen Blutflüssen [69], die bei der ECCO₂R niedriger sind. Allerdings scheint ein Blutfluss von 1000 ml/min eine Voraussetzung für eine suffiziente CO₂-Elimination zu sein [70]. Bei Patienten mit NIV-Versagen führte die ECCO₂R in einem arterio-venösen Verfahren zu einer schnellen Verbesserung mit Absinken des PCO₂ und der Atemfrequenz sowie zu einem Anstieg des pH [71]. In 90% der Fälle konnte die Intubation verhindert werden, und auch die Frequenz der Tracheostomien nahm drastisch ab. Als Komplikationen ist u. a. mit größeren Blutungen, Hämatomen oder Kompartmentsyndromen zu rechnen [72].

Ein veno-venöses Verfahren wurde bei Risikopatienten für ein NIV-Versagen angewendet [73]. Auch hier wurden günstige Effekte erzielt, mit signifikanten Verbesserungen von Atemfrequenz und Blutgasen. Der Anteil der Patienten mit Intubation sank von 35% in der Kontrollgruppe auf 10%.

Eine Metaanalyse von zehn Studien mit 87 Patienten zeigte, dass bei 93% der Risikopatienten die Intubation vermieden werden konnte, wenngleich in 8 Fällen mit größeren Blutungen als Nebenwirkung [74]. Die multizentrische Anwendung eines veno-venösen Verfahrens resultierte in nicht ganz so positiven Ergebnissen: nur 50% der Patienten blieben intubationsfrei, 14 der 25 Patienten erlitten relevante ECCO₂R-assoziierte Nebenwirkungen, und die Mortalität war nicht deutlich geringer als mit dem Standardverfahren [75]. Die pulmonale Hypertension wurde bei 5 eigenen Patienten durch ein veno-venöses Verfahren innerhalb von 60 Minuten deutlich verbessert [76].

Zu den verschiedenen Systemen, die auf dem Markt sind, fehlen zum Teil noch wichtige Vorarbeiten. Ausreichend große Kanülen (19 French) sind nötig, um einen genügenden Blutfluss für eine effiziente pH-Elimination zu erzeugen.

Anwendungsdaten

Eine Auswertung von Daten des Statistischen Bundesamts ergab für den Zeitraum von 2007 bis 2014 für das veno-venöse Vorgehen ein Anstieg der OPS-Zahlen auf ca. 2.500 Anwendungen pro Jahr [77]. Demgegenüber waren die PECLA/ILA-Zahlen (pumpless extracorporeal lung assist/ interventional lung assist) mit maximal ca. 500 Anwendungen pro Jahr deutlich geringer. Die Krankenhaus-Mortalität lag in diesem Datensatz bei

über 60%, also deutlich höher als in randomisierten Studien, und sie ging in den Jahren bis 2014 auch kaum zurück. Viele Patienten wurden weniger als 2 Tage behandelt und waren vermutlich zu schwer erkrankt, um von der ECCO₂R zu profitieren; ihre Mortalität lag bei über 70%. Andere Auswertungen zeigen, dass die Behandlungsergebnisse umso besser sind, je häufiger die ECCO₂R in der jeweiligen Klinik angewendet wird [78]. Ab etwa 25–30 Patienten pro Jahr sinkt die Krankenhaus-Mortalität deutlich. Die Daten von Karagiannidis et al. zeigen, dass extrakorporale Verfahrung nur in Zentren mit ausreichender Expertise und Fallzahl zum Einsatz kommen dürfen [77].

Auch zum Lebensalltag der invasiv heimbeatmeten Patienten liegen Daten vor [79]. Viele Patienten haben eine sehr schlechte Lebensqualität, gemessen am Fragebogen SRI (Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire). Die Bandbreite ist jedoch groß. Relativ schlecht geht es den COPD-Patienten, während neuromuskulär Erkrankte eher günstiger abschneiden.

Außerklinische Beatmung

Die wesentlichen Aspekte der außerklinischen Beatmung wurden 2010 in deutschen Leitlinien zusammengefasst [80]. Indikation für eine NIV bei COPD ist die symptomatische ventilatorische Insuffizienz, wie bei wiederholten azidotischen schweren Exazerbationen oder bei einem hohen Tages-PaCO₂. Dagegen findet sich in den aktuellen GOLD-Empfehlungen, einem Dokument mit 625 Zitaten, zur NIV nur ein einziger Absatz, noch dazu mit der fragwürdigen Aussage, dass sich in der Literatur keine genügende Evidenz zu dieser Thematik finden lässt [81]. Hier besteht eine deutliche Diskrepanz zu den deutschen Vorstellungen.

Das Beatmungs-Setting spielt eine große Rolle für das Behandlungsergebnis. Nur wenn das Ziel, CO₂ zu reduzieren, mit genügend hohen Beatmungsdrücken erreicht wird, kann auch das gewünschte Resultat erwartet werden [82]. Dies war nur in den neueren Studien der Fall.

Unter High-intensity-NIV mit Drücken zwischen 20 und 30 cmH₂O und CO₂-reduktiver Beatmung verbesserten sich Lungenfunktion, Lebensqualität und Dyspnoe-Scores erheblich, und die Ergebnisse waren deutlich besser als unter Low-intensity-Beatmung [83]. Interessant ist auch, dass die Patienten die Beatmung durchschnittlich 3,6 Stunden pro Tag länger durchführten. Ihre Compliance mit den hohen Drücken war besser, weil sie die günstigen Effekte spürten. Schließlich zeigte die deutsche multizentrische Studie zur NIV eine drastisch geringere 1-Jahres-Mortalität als in der Kontrollgruppe [54].

Ganz aktuell sind erste Ergebnisse der britischen HOT-HMV-Studie, in der zwei Wochen nach überstandener lebensbedrohlicher COPD-Exazerbation bei fortbestehender Hyperkapnie mit einer häuslichen Sauerstofftherapie (HOT) mit oder ohne Beatmung (HMV) begonnen wurde [84]. Mit mittleren Beatmungsdrücken von 24 cmH₂O wurde eine signifikante CO₂-Reduktion erreicht. Die bisher nur als Abstract publizierten Resultate sind vielversprechend, denn die Zeit bis zur nächsten Krankenhausaufnahme war unter HOT-HMV-Kombination deutlich und signifikant länger als mit Sauerstofftherapie allein (Median 4,3 versus 1,3 Monate). Damit nach Entlassung aus der Klinik eine

eventuell erforderliche Beatmung rechtzeitig begonnen werden kann, benötigen Patienten nach schwerer COPD-Exazerbation ein engmaschiges Monitoring.

COPD: Exazerbationstrigger

Referent: Berthold Jany

Die COPD und ihre Exazerbationen lassen sich von verschiedenen Ebenen aus betrachten [85]. Die Dimension Umwelt und Umgebung beinhaltet Einflussfaktoren wie Rauchen, Luftverschmutzung, Außentemperatur, Infektionen, Allergene und Ernährung. Zu den klinischen Phänomenen beim Erkrankten gehören Myopathie, Osteoporose oder ein metabolisches Syndrom. Vielfältige Beziehungen bestehen auch zu biologischen Grundlagen wie Immunität, oxidativem Stress und Alterungsvorgängen sowie zu genetischen Faktoren.

Rolle der Bakterien

Der Nachweis pathogener Erreger im Sputum von COPD-Patienten ist nicht gleichbedeutend mit einer Kausalität. Bei Exazerbationen werden regelhaft typische Bakterien im Sputum isoliert, vor allem *H. influenzae*, der Leitkeim der COPD [86]. Dabei besteht eine Beziehung zum Grad der Lungenschädigung: bei Patienten mit einer FEV₁ unter 50% des Solls dominieren *H. influenzae* und *P. aeruginosa*, während bei geringerer Lungenschädigung Pneumokokken und *M. catarrhalis* häufiger vorkommen.

Eine New Yorker Arbeitsgruppe hat die Beziehungen zwischen Bakteriennachweis und Exazerbationen longitudinal untersucht [10]. Wenn im Sputum neue Stämme von *H. influenzae* auftraten, war dies teilweise, jedoch nicht regelhaft mit dem Auftreten von Exazerbationen assoziiert. In einer etwas weitergehenden Analyse wurden neuere Methoden wie quantitative PCR und Bestimmung der CFUs der Erreger verwendet [87]. In der stabilen Phase identifizierten die Autoren bei den meisten COPD-Patienten pathogene Bakterien wie *H. influenzae* (bei 60% der Patienten), *M. catharralis* (48%) und *S. pneumoniae* (28%). Dabei korrelierte der Nachweis von *H. influenzae* mit dem Ausmaß der Entzündung, gemessen an den Konzentrationen von TNF- α , IL1- β und IL-8. Bei Exazerbationen gab es jedoch keine richtungsweisende Änderung der pathogenen Erreger.

Wenn Bakterien bedeutsam für das Auftreten von Exazerbationen wären, müsste eine Antibiotikatherapie klinisch wirksam sein. Tatsächlich zeigte eine Therapie mit Makroliden in der stabilen Phase der COPD meist günstige Effekte: Die Bakterienlast wurde reduziert, Exazerbationen traten seltener auf, die Zeit bis zur nächsten Verschlechterung verlängerte sich, und es waren weniger Hospitalisationen erforderlich [88]. Eine längerfristige Antibiotikum-Gabe zur Prophylaxe einer COPD-Exazerbation ist jedoch höchst problematisch, wegen Nebenwirkungen und des Resistenzproblems.

Rolle respiratorischer Viren

Bei hospitalisierten Patienten mit COPD-Exazerbation lassen sich häufig respiratorische Viren nachweisen. In einer deutschen Studie waren es vor allem Picornaviren (36%), gefolgt von Influenza A (25%), RSV (22%), Parainfluenza 3 (10%) und

Influenza B (7%) [89]. Während 48% der Patienten bei Exazerbation eine positive Virus-PCR zeigten, war der Anteil in der stabilen Phase mit 8% signifikant geringer. Nach einer Übersichtsarbeit wurden in den einzelnen Studien bei 22% bis 64% der Exazerbationen Viren in respiratorischen Sekreten nachgewiesen [90].

Eine wichtige Studie verglich kleine Gruppen von COPD-Patienten, Rauchern und Nichtraucher miteinander, die experimentell mit Rhinoviren infiziert wurden [91]. Bei COPD induzierten die Viren Entzündungsprozesse, die ab fünf Tagen nach Inokulation sichtbar wurden, mit Anstiegen der Entzündungszellen, der Zahl der neutrophilen Granulozyten und der Konzentration der Neutrophilen-Elastase. Marker des oxidativen Stresses stiegen deutlich an, wie TNF- α , IL1- β und Matrix-Metalloprotease-8. Die Autoren konnten außerdem eine Zellschädigung durch nitrosativen Stress dokumentieren, und die entsprechenden Marker waren mit einem Airway Remodeling assoziiert. Dies könnte erklären, warum rezidivierende Exazerbationen mit einem Verlust an FEV1 einhergehen können. Bei den COPD-Patienten war außerdem die Aktivität von HDAC2 intrinsisch reduziert, was in einer verminderten antiviralen Abwehr resultierte. Demnach könnten COPD-Patienten empfänglicher für Virusinfektionen sein.

Eine andere experimentelle Studie verwendete reseziertes Lungengewebe von COPD-Patienten sowie von Kontrollen, um *ex vivo* eine Influenza-Infektion zu induzieren [92]. Schon vor der Infektion fand sich im COPD-Gewebe ein Defekt der zytotoxischen CD8-T-Zellen. Dies spricht dafür, dass die Zellen den Entzündungsprozess durch Viren nicht normal kontrollieren können. Die Expression des PD1 (programmed cell death)-Proteins war in COPD-Makrophagen vermindert. Möglicherweise wird dadurch die T-Zell-Aktivierung nach Virusinfektion inadäquat moduliert. Dadurch ließe sich die verringerte immunologische Reaktion auf Virusinfektionen bei COPD-Patienten erklären.

Gestörte Immunabwehr

Eine beeinträchtigte Immunabwehr könnte eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Exazerbationen durch Infektionen haben [93]. Durch die toxischen Effekte des Rauchens wird nicht nur eine chronische Inflammation ausgelöst, sondern auch die mukoziliäre Clearance gestört. Die chronische Kolonisation mit nicht potenziell pathogenen Bakterien scheint für Exazerbationen weniger wichtig zu sein. Jedoch sind die Erreger *H. influenzae*, *M. catarrhalis* oder *S. pneumoniae* mit einer chronischen bronchialen Infektion assoziiert. Virusinfektionen können akute Exazerbationen triggern, wenn die immunologische Antwort des Wirtes auf die Viren eingeschränkt ist. Experimentell konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Rhinovirusinfektionen sekundär die bakterielle Last in den Atemwegen von COPD-Patienten erhöhen [94].

Umwelteinflüsse

Eine zusätzliche Auswertung der TORCH-Studie gruppierte die Studienteilnehmer nach geografischer Lokalisation des Studienzentrums [95]. Die mehr als 4000 Personen auf der Nordhalbkugel berichteten in den Wintermonaten deutlich häufiger

über Exazerbationen (8–10% der Studienteilnehmer) als in den Monaten Juli und August (ca. 5%). Spiegelbildlich umgekehrt war die Situation bei den gut 600 Patienten, die auf der Südhalbkugel lebten. Demgegenüber gab es bei Patienten in den Tropen keine jahreszeitlichen Veränderungen. Derselbe jahreszeitliche Einfluss blieb bestehen, wenn die Patienten in drei Gruppen je nach Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung eingeteilt wurden. Die naheliegende Ursache für den Anstieg von Exazerbationen in den jeweiligen Wintermonaten sind die häufigeren viralen Infektionen.

Auch Assoziationen mit der Lufttemperatur können bestehen. Die Auswertung einer großen Patientendatenbank aus Katalonien wertete Entlassungen aus der Klinik wegen COPD bezogen auf die Jahreszeit aus [96]. Knapp 10.000 Patienten kamen allein aus der Region Barcelona. Wurde die Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbation gegen die mittlere Lufttemperatur aufgetragen, fand sich eine klare statistisch signifikante Beziehung: bei hohen Außentemperaturen mussten deutlich weniger COPD-Patienten stationär aufgenommen werden als in kühlen Wochen. Dagegen bestanden keine Assoziationen mit der Feuchtigkeit der Luft oder Parametern der Luftverschmutzung.

Die East London COPD-Studie evaluierte den Effekt von Luftschadstoffen auf peak flow und Exazerbationen [97]. Keiner der fünf Luftschadstoffe war mit einem signifikant erhöhten Risiko für COPD-Exazerbationen oder für einen starken Abfall des peak flows assoziiert. Lediglich die Betrachtung des Symptoms Dyspnoe ergab einen Hinweis, denn hier war der Parameter PM₁₀ mit einer geringfügig erhöhten (aber statistisch signifikanten) Odds Ratio von 1,006 für Exazerbation assoziiert.

In Worcester, Massachusetts, ist die Luft verglichen mit London sehr sauber. Die Konzentration von Luftschadstoffen liegt dort weit unterhalb der gültigen Grenzwerte. Bei 168 Patienten wurden Exazerbationen der COPD mit Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Schadstoffen in Beziehung gesetzt [98]. Trotz der sauberen Luft ergab sich für höhere Konzentrationen von Schwefeldioxid ein etwa 2,3-fach erhöhtes Risiko für Exazerbation.

FAZIT

Exazerbationen bei COPD haben unterschiedliche Auslöser. Bakterien sind in erster Linie für die chronische bronchiale Inflammation und Infektion relevant. Für akute Exazerbationen scheinen Viren wichtige Trigger zu sein. Im Zentrum der Pathophysiologie könnte die Immunologie der Lunge stehen, wie Befunde zu einer gestörten antiviralen Abwehr in der COPD-Lunge nahelegen. Jahreszeitliche Häufungen von Exazerbationen in den Wintermonaten werden in erster Linie durch häufigere Virusinfektionen getriggert. Bei Luftschadstoffen gibt es einen Trend zu einer Assoziation mit Exazerbationen, der quantitativ eher gering ausfällt.

Der Mythos vom Exazerbationsmedikament

Referent: Michael Dreher

Das Risiko für zukünftige Exazerbationen kann durch bestimmte Medikamente reduziert werden. Eine aktuelle Übersichtsarbeit fasst die möglichen pharmakologischen Strategien zusammen; unter anderem werden die inhalativen Steroide (ICS), die langwirksamen β_2 -Mimetika (LABA), die langwirksamen Anticholinergika (LAMA) sowie die oral verfügbaren Medikamente Roflumilast und Azithromycin genannt [99].

Inhalative Medikamente: LAMA, LABA und ICS

Die Dauertherapie mit langwirksamen β_2 -Mimetika, langwirksamen Anticholinergika oder inhalativen Steroiden kann das Auftreten von akuten Exazerbationen bei COPD-Patienten reduzieren.

Für Tiotropium konnte im Vergleich zu Placebo eine 14-prozentige Reduktion von Exazerbationen nachgewiesen werden, und zwar bei symptomatischen Patienten im GOLD-Stadium II-III [100]. Im Vergleich zu Salmeterol lag in der POET-Studie die Exazerbationsreduktion durch Tiotropium bei 17% [101]. In einer aktuellen Auswertung aus der COPDgene Kohorte war Tiotropium der Kombination LABA/ICS hinsichtlich der Exazerbationshäufigkeit im Follow-up-Jahr überlegen [102].

Auch inhalative Steroide mit ihrer antiinflammatorischen und antiobstruktiven Wirkung können verglichen mit Placebo akute Exazerbationen verhindern. ICS werden oft als fixe Kombination mit einem LABA eingesetzt, und eine aktuelle Studie zeigte mit dieser Kombination positive mechanistische Effekte auf kardiale Funktionen [103]. Allerdings weiß man auch, dass das Risiko für Pneumonien unter einer ICS-Therapie steigt. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass die Zahl der Eosinophilen für die Wirksamkeit von inhalativen Steroiden eine Rolle zu spielen scheint. So konnte in einer Post-hoc-Analyse der WISDOM-Studie gezeigt werden, dass erst ab einer Eosinophilenzahl von 300 Zellen/ μ l oder mehr das Absetzen der inhalativen Steroide mit einem Anstieg der Exazerbationen verbunden war [31]. Dieser Effekt scheint laut neusten Erkenntnissen bei Patienten mit 2 oder mehr Exazerbationen im zurückliegenden Jahr am stärksten zu sein. Die Anamnese gibt demnach wichtige prognostische Hinweise, und die erfragte Zahl der Exazerbationen im Vorjahr hilft dabei, Risikopatienten zu identifizieren. Die Subgruppe von COPD-Patienten mit gehäuften Exazerbationen und einer Eosinophilenzahl von 300/ μ l scheint von dem Zusatz eines ICS zur maximalen Bronchodilatation (LAMA/LABA) zu profitieren.

Der Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticason konnte zeigen, dass die neue LABA/LAMA Kombination gegenüber der ICS/LABA Kombination moderate und schwere Exazerbationen zusammengenommen um 17% reduzierte, und die Zeiten bis zur nächsten Exazerbation (alle, moderate/schwere sowie schwere) waren mit LABA/LAMA signifikant länger [104]. Eine andere LABA/LAMA-Kombination, nämlich Tiotropium mit Oladaterol, wird in einer aktuellen Studie gegen eine Monotherapie mit Tiotropium alleine im Hin-

blick auf Exazerbationshäufigkeit untersucht; erste Ergebnisse werden auf dem diesjährigen Kongress der ERS erwartet.

Für die Wirksamkeit einer maximalen Bronchodilatation im Hinblick auf eine positive Beeinflussung der Exazerbationsrate gibt es mehrere mögliche Erklärungen: Antiobstruktiv wirksame Substanzen verbessern nachweislich die Luftnot, sodass der Patient körperlich aktiver sein kann und hierdurch die bekannte Abwärtsspirale bei COPD-Patienten (Dyspnoe – Immobilität – Dekonditionierung) möglicherweise verhindert wird. Die medikamentöse Entblähung könnte eine weitere Rolle spielen. Die Abnahme des Residualvolumens durch die Kombination Tiotropium/Oladaterol war quantitativ beachtlich, sie lag in einer Größenordnung von 600–700 ml und 24 Stunden nach der Anwendung noch bei etwa 300 ml [61]. Diese medikamentöse Entblähung könnte eine Atempumpinsuffizienz im Rahmen einer akuten Exazerbation abmildern und hierdurch ggfs. die Schwere der Exazerbation verringern.

Orale Medikamente

Der selektive orale Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast hat unterschiedliche Wirkmechanismen bei der COPD: Er reduziert die Entzündung, verringert die mukoziliäre Dysfunktion und reduziert das strukturelle Remodeling (Emphysem und Fibrogenese) [105]. In zwei randomisierten klinischen Studien wurde gezeigt, dass moderate und schwere Exazerbationen durch Roflumilast gegenüber Placebo um 17% abnahmen [106]. Gleichzeitig verringerte sich die Notwendigkeit einer Exazerbationsbehandlung mit Steroiden oder Antibiotika um 16%. In einer anderen Studie bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer COPD, die mit der bisherigen Kombinationstherapie nicht ausreichend behandelt waren, nahm die Zahl der Exazerbationen unter Roflumilast um 13% gegenüber Placebo ab [24]. Die Nebenwirkungen dieser Substanz sind jedoch allseits bekannt. Vor allem gastrointestinale Probleme und Gewichtsreduktion stehen hier im Vordergrund.

Makrolid-Antibiotika haben neben ihrer antimikrobiellen auch eine immunmodulatorische Wirkung (antisekretorisch und antiinflammatorisch) [107]. Bei COPD wurde Azithromycin eingesetzt, um das Auftreten von Exazerbationen zu verhindern [108]. Tatsächlich nahmen Exazerbationen während eines Jahres um 27% gegenüber Placebo ab. Allerdings hatten 25% der Patienten Hörstörungen unter 1×250 mg Azithromycin pro Tag. In einer Studie bei Patienten mit schwerem Asthma wurde die Substanz nicht täglich, sondern nur dreimal wöchentlich verabreicht [109]. Mit dieser deutlich niedrigeren Dosierung konnten Asthma-Exazerbationen in der Subgruppe der Patienten mit nicht-eosinophilem Asthma verhindert werden. Entscheidend war jedoch, dass durch die niedrigere Gesamtdosis kein Patient Hörstörungen beklagte.

Eine andere Substanzgruppe oraler Medikamente, die Exazerbationen bei COPD-Patienten verhindern könnten, sind Betablocker. Eine neuere Auswertung zur Anwendung von Betablockern bei COPD wies eine 27%ige Reduktion von Exazerbationen durch den Einsatz von β -Blockern nach [110]. Schwere Exazerbationen traten bei Patienten unter Betablockern sogar um 37% seltener auf. Dies erscheint umso wichtiger, wenn man sich vor Augen führt, dass die Erhöhung kardialer Biomar-

ker (Troponin T und proBNP) im Rahmen einer Exazerbation das Outcome stark beeinflusst [111]. Die 30-Tage-Mortalität lag in der Gruppe mit erhöhtem Troponin T und proBNP bei 28 %, verglichen mit 14–17 % bei jeweils einem erhöhten Marker und nur 2 % bei Patienten, deren kardiale Marker normal waren.

Betrachtet man umgekehrt Patienten mit akutem Myokardinfarkt und gleichzeitiger COPD und wertet Patienten mit oder ohne Betablockertherapie aus, so ist die Mortalität unter Therapie mit Betablockern signifikant geringer [112].

Ein Medikament, das die Exazerbationsrate nicht reduziert sondern erhöht, scheint Theophyllin zu sein. Eine Auswertung von Behandlungsdaten aus Bayern konnte zeigen, dass unter Theophyllin das Risiko für Krankenhausaufnahmen und Exazerbationen anstieg: über dreieinhalb Jahre lag die Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation unter Theophyllin bei 43 % und in der Kontrollgruppe bei 34 % [113]. Die entsprechenden Zahlen für Hospitalisationen waren 17 % bzw. 11 %. Die Anzahl der notwendigen Theophyllin-Behandlungen, um einen Schaden zu verursachen (Numbers needed to harm, NNH), betrug für Exazerbation und Hospitalisation 11 bzw. 17.

FAZIT

Auch wenn kein einzelnes Medikament akute Exazerbationen bei COPD vollkommen verhindern kann, führen verschiedene Substanzen zur Reduktion der Häufigkeit und der Schwere. Inhalative und orale Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten stehen zur Verfügung. Eine sinnvolle Anamnese im Hinblick auf vorausgegangene Exazerbationen und eine genauere Phänotypisierung (Bluteosinophilie, Bronchitiker, kardiale Ko-Morbidität, BMI, etc.) vereinfachen eine differenzierte Therapie mit den verfügbaren inhalativen und oralen Substanzen.

Therapie der COPD-Exazerbation

Referent: Christian Taube

Nach der GOLD-Definition ist eine Exazerbation eine über die allgemeinen Tagesschwankungen hinausgehende Verschlechterung der Symptome des Patienten, die zu einer Veränderung der Medikation führt, also zu ärztlichem Handeln [81]. Bei vielen Patienten besteht gleichzeitig eine akute infektiöse Tracheobronchitis. Die medizinischen Interventionen sind regional durchaus unterschiedlich und umfassen ein breites Spektrum von Maßnahmen.

Der beste Prädiktor für weitere Exazerbationen sind Exazerbationen in der Vergangenheit. Patienten mit häufigen Exazerbationen sind solche mit mindestens zwei Episoden in den vorausgegangenen 12 Monaten. Da diese Patienten ein höheres Exazerbationsrisiko haben, ist die sorgfältige Anamneseehebung besonders wichtig [114].

Beeinträchtigte unspezifische Immunabwehr

Die Arbeitsgruppe des Referenten hat experimentelle Daten zum Effekt vom Rauchen auf Bronchialepithelzellen publiziert [115]. Epithelzellen wurden kultiviert und wuchsen auf dem Boden einer speziellen Kammer, die mit Luft oder mit Zigarettenrauch ventiliert werden konnte. Die Exposition mit Zigarettenrauch führte dazu, dass das unspezifische, angeborene Abwehrsystem (first line of defense) beeinträchtigt wurde. Die Epithelzellen produzierten weniger antibakterielle Peptide wie „Secretory Leukocyte Protease Inhibitor“ (SLPI) oder „Bactericidal/Permeability-Increasing Protein“ (BPI), die zur „chemischen“ Barriere der Immunabwehr gehören. Dieses führt unter experimentellen Bedingungen zu einer Reduktion der Tötungsfähigkeit von Bakterien. Dieser Pathomechanismus kann dazu beitragen, dass COPD-Patienten empfänglicher für bakterielle und virale Infektionen sein können.

Vermeidung und Therapie von Exazerbationen

Der Nutzen diverser Interventionen zur Vermeidung von Exazerbationen wurde in Übersichtsarbeiten dargestellt [116, 117]. Neben Raucherentwöhnung und Influenzaschutzimpfung werden inhalative und orale Medikamente angewendet.

Nach der deutschen COPD-Leitlinie, die derzeit überarbeitet wird, sollte bei akuter Exazerbation zunächst die Bronchodilatation intensiviert werden. Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika sollten alle 10–15 Minuten inhaliert werden [116]. Glukokortikoide sollten systemisch appliziert werden, und je nach Sputumvolumen und Purulenz können auch Antibiotika indiziert sein.

Systemische Steroide

In der grundlegenden Studie zur Anwendung systemischer Steroide bei COPD-Exazerbation wurde zunächst Methylprednisolon intravenös verabreicht und anschließend Prednison in ausschleichender Dosierung verordnet, und zwar über eine Therapiedauer von entweder 2 oder 8 Wochen [7]. In der Placebo-Gruppe war ein Therapieversagen deutlich häufiger als in den Kortikoid-Gruppen. Über 6 Monate wurden keine relevanten Unterschiede zwischen der zwei- und der achtwöchigen Prednison-Therapie beobachtet. Daher wurde lang eine 14-tägige systemische Steroidbehandlung von Patienten mit Exazerbationen empfohlen.

Eine neuere Studie legt nahe, dass die Steroid-Therapie noch deutlich kürzer sein kann. Hier erhielten die Patienten 40 mg Prednisolon, und zwar entweder über 14 oder über nur 5 Tage [118]. In den folgenden 6 Monaten war der Anteil der Patienten ohne erneute Exazerbation in beiden Gruppen ähnlich. Daher wird in den aktuellen internationalen Empfehlungen eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Prednisolonäquivalent empfohlen [81].

Bei Aufnahme von Patienten auf die Intensivstation im Rahmen einer akuten Exazerbation werden häufig systemische Steroide (z. B. Methylprednisolon) in hohen Dosen verabreicht. In einer neueren Auswertung von mehr als 17.000 Patienten mit akuter COPD-Exazerbation wurden Patienten analysiert, die entweder eine niedrigere (≤ 240 mg) oder eine höhere (> 240 mg) Tagesdosis von Methylprednisolon erhalten hatten [119]. Gerin-

gere Dosierungen führten zu besseren Ergebnissen, gemessen an weniger Beatmungstagen, weniger Tagen auf der Intensivstation und in der Klinik, weniger Pilzinfektionen und weniger häufigen Insulintherapien. Dieses bedeutet, dass auch bei Aufnahme auf die Intensivstation auf extrem hohe Dosen systemisches Steroid verzichtet werden sollte.

Des Weiteren wird der Verwendung von möglichen Biomarkern zum Einsatz von systemischen Steroiden bei Patienten mit COPD-Exazerbation zunehmend Beachtung geschenkt. Ein möglicher Marker könnte dabei die Anzahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut sein. In einer aktuellen Studie wurden Patienten bei der Aufnahme danach unterschieden, ob sie mehr oder weniger als 200 Eosinophile/ μ l bzw. 2% hatten [120]. COPD-Patienten mit eosinophiler Exazerbation sprachen etwas besser auf die Therapie an und konnten schneller aus der Klinik entlassen werden. Allerdings hatten in der nicht-eosinophilen Gruppe offenbar einige Patienten auch eine ambulant erworbene Pneumonie, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Weitere Studien sind notwendig um den Nutzen dieses Parameters in dem Management von Patienten mit COPD-Exazerbationen zu erfassen.

Antibiotika

Nach den deutschen Leitlinien sollen alle Patienten mit schwerer COPD (GOLD-Stadium III und IV) bei Exazerbationen Antibiotika erhalten, ebenso alle Patienten, die intensivmedizinisch betreut werden müssen. Auch Farbe und Purulenz des Sputums können als Anhaltspunkt für die Antibiotikatherapie dienen. Viele Kliniker orientieren sich zudem an Entzündungsparametern wie CRP oder Procalcitonin [121].

Die deutschen Leitlinien orientieren sich bisher bei der Indikation zur Antibiotikatherapie an der Lungenfunktion und an Risikofaktoren für eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Bei FEV1 zwischen 50% und 80% des Solls gelten Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitoren als Mittel der Wahl. Bei schlechterer Lungenfunktion orientiert sich die Antibiotikaauswahl daran, ob beim Patienten Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*-infektion vorliegen.

In Deutschland wird im Rahmen des CAPNETZ-Projektes aktuell eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Antibiotikatherapie durchgeführt. Dieses Projekt untersucht, ob bei leichter oder mittelgradiger akuter Exazerbation ein Antibiotikum gegeben werden muss oder ob auch eine Behandlung ohne Antibiotikum möglich ist. Man rechnet damit, dass die Studie Ende 2017 abgeschlossen sein wird. Die Ergebnisse werden sicherlich auch international viel Beachtung finden, da sie eine bisher unbeantwortete Frage adressieren.

Nationale Unterschiede

In den einzelnen Ländern unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen für Exazerbationen im ambulanten Bereich deutlich [122]. Systemische Kortikosteroide bei allen akuten Exazerbationen wurden in 9 nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Demgegenüber erwähnen manche Länder spezielle Kriterien, wie beispielsweise einen bestimmten Grad der Lungenfunktionseinschränkung oder das Therapieversagen der Bronchodilatoren. Noch heterogener stellen sich die Empfeh-

lungen zur Antibiotikatherapie dar. Überwiegend erfolgt die Indikation symptomorientiert, z. B. mehr Sputum, purulentes Sputum, Fieber oder beeinträchtigter Allgemeinzustand. Auch Entzündungsparameter werden genannt. Die inkonsistenten Kriterien spiegeln die Unsicherheit der Experten wider, welches die beste Therapie bei akuter Exazerbation ist.

Körperliche Aktivität und Rehabilitation

In den letzten Jahren wurden viele Erkenntnisse zum Nutzen des körperlichen Trainings in der stabilen Phase der COPD veröffentlicht. Man fand Anhaltspunkte für eine Muskelschwäche bei COPD-Patienten, die mit dem Schweregrad der Erkrankung häufiger wurde [123].

Diese Muskeldysfunktion ist bei akuter Exazerbation noch ausgeprägter [124]. Von der Muskelschwäche ist nicht nur die Skelettmuskulatur, sondern auch die Atemmuskulatur betroffen, vor allem bei Patienten mit wiederholten stationären Aufnahmen wegen Exazerbation [125].

Wenn man noch während des Hospitalaufenthaltes mit einem Trainingsprogramm beginnt, wirkt sich dies günstig auf die Belastbarkeit des Patienten aus [126]. In der Spiroergometrie verbesserten sich Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme stärker als ohne frühes Training. Die frühe Intervention in der ersten Krankenhauswoche führte zu einer raschen Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke von etwa 250 auf knapp 500m, die durch weiteres häusliches Training über die nächsten sechs Monate aufrechterhalten werden konnte [127]. Als Alternative kommt bei schwerer Exazerbation auch ein Resistance Training infrage [128]. Wenn Patienten so schwer beeinträchtigt sind, dass sie nicht laufen können, kann das Training auf einer Vibrationsplatte durchgeführt werden. Auch mit dieser Intervention konnten signifikante Verbesserungen der 6-Minuten-Gehstrecke erzielt werden [129].

Ein aktueller Cochrane Review bewertete die pulmonale Rehabilitation nach schwerer akuter Exazerbation eindeutig positiv [130]. Um im ersten halben Jahr eine Rehospitalisation zu vermeiden, lag die NNT (number needed to treat) bei nur 4 und für die Mortalität über zwei Jahre bei 6, und dies waren signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen.

Akute Exazerbation und Komorbiditäten

Referent: Michael Pfeifer

Häufigkeit von Komorbiditäten

Für den klinischen Verlauf der COPD spielen Komorbiditäten eine wichtige Rolle. Unterschiedliche Organsysteme sind betroffen, wie Skelettmuskulatur, Herz-Kreislauf-System, Endokrinium und ZNS. Die drei häufigsten Komorbiditäten, Hyperglykämie, Arteriosklerose und Hypertonie, kamen in einer holländischen Studie bei rund 50% der COPD-Patienten im Stadium GOLD II-IV vor [131]. Bei einem Viertel der Patienten waren vier Komorbiditäten nachweisbar, bei knapp einem Fünftel jeweils zwei, drei oder fünf Komorbiditäten. Der COPD-Patient ist also häufig ein internistischer Patient, mit entsprechenden Herausforderungen für den Pneumologen.

Das COPD-Comorbidom

Die Bedeutung der einzelnen Komorbiditäten für die Mortalität wurde in einem „COPD-Comorbidom“ aufgezeichnet [132]. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder koronare Herzkrankheit steigern die Mortalität signifikant. In der Notaufnahme wird dies bisweilen unterschätzt.

Als spezielle Subgruppe können COPD-Patienten mit zusätzlichem asthmatischem Element (ACO, Asthma COPD Overlap) betrachtet werden. In einer spanischen Analyse machten sie gut ein Fünftel der Kohorte aus [133]. Patienten mit ACO hatten signifikant häufiger eine Osteoporose, eine gastroösophageale Refluxerkrankung und eine allergische Rhinitis. Dagegen war eine koronare Herzkrankheit im Vergleich zu COPD in dieser Subgruppe etwas seltener. Im Comorbidom zeigte sich, dass Patienten ohne Asthma-Komponente deutlich häufiger durch Angststörungen und Depression gefährdet sind. Dementsprechende therapeutische Angebote können segensreich wirken.

Koexistierende pulmonale Erkrankungen und Virusinfektionen

Bei Exazerbation der respiratorischen Symptome ist zu unterscheiden, ob koexistierende pulmonale oder nicht-pulmonale Erkrankungen vorliegen. Ein höheres Risiko besteht bei Bronchiektasen, Pneumonie oder Pneumothorax [134]. Auch akute Virusinfektionen können den Verlauf der Exazerbation entscheidend mitbestimmen. Im Frühjahr 2017 war in vielen Regionen Deutschlands eine stark erhöhte Viruslast zu beobachten, und zwar nicht nur Influenza, sondern auch RSV. Schnelltests für beide Virusinfektionen sind in solchen Zeiten unbedingt zu empfehlen. Patienten mit zusätzlicher RSV-Infektion sind häufig schwer krank, werden teilweise beatmungspflichtig und haben eine längere Rekonvaleszenzzeit. Manche Betroffene entwickeln eine schwere Obstruktion wie beim Asthma. Auch wenn im Röntgen-Thorax keine Konsolidierung zu sehen ist, kann eine ausgeprägte Hypoxie bestehen. Die Mortalität bei RSV-Pneumonie ist deutlich erhöht [135]. Bei COPD wurden als Risikofaktoren für RSV-Infektionen eine Herzinsuffizienz (Odds Ratio 4,2) und der Kontakt zu Kindern (Odds Ratio 2,4) identifiziert [136].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

COPD-Exazerbation und kardio-vaskuläre Erkrankungen sind im klinischen Alltag häufig assoziiert [134]. In der Rotterdam-Studie wurde ein bisher wenig beachteter Zusammenhang von COPD-Exazerbation und ischämischem zerebralen Ereignis innerhalb einer Beobachtungszeit von zehn Jahren analysiert [137]. Von insgesamt 1.250 Apoplexien bei 13.115 Probanden traten 142 Schlaganfälle bei insgesamt 1.298 COPD-Patienten auf. Die kumulative Inzidenz eines Schlaganfalls war bei COPD signifikant erhöht. In besonders starkem Maße galt das für schwere Exazerbationen, bei denen ein siebenfach höheres Risiko für Schlaganfall gezeigt werden konnte. Blutung und Ischämie als Auslöser waren dabei gleich häufig.

In einem anderen Kollektiv, der Rotterdam-Studie, wurde der plötzliche Herztod bei COPD evaluiert [138]. Von 551 Per-

sonen mit plötzlichem Herztod hatten 82 gleichzeitig eine COPD. Diese Patienten zeigten eine deutlich schlechtere Überlebensprognose, insbesondere jenseits von fünf Jahren nach dem Ereignis. Bei häufigen Exazerbationen war das Risiko für den plötzlichen Herztod 3,7-fach erhöht. Eine kardiale Diagnostik ist daher bei Patienten mit häufigen Exazerbationen dringlich erforderlich.

In einer anderen Untersuchung war die mit CT diagnostizierte Erweiterung der Pulmonalarterie mit einer kardialen Belastung assoziiert [139]. Bei 134 COPD-Patienten aus der Framingham-Studie wurden thorakale CTs aus der stabilen Phase mit denen bei Exazerbation verglichen. Der Pulmonalarterien-durchmesser war bei der Exazerbation größer, als Folge einer akuten Rechtsherzbelastung. Bei diesen Patienten fand sich ein signifikant höheres Troponin im Vergleich zu den Patienten ohne erweiterte Pulmonalarterie (durchschnittlich 0,13 versus 0,06 ng/ml). Für das BNP galt das nicht. Die Mortalität war auf 50% erhöht, wenn Patienten eine erweiterte Pulmonalarterie und gleichzeitig erhöhte Troponin-Werte hatten. Für eine Risikostratifizierung könnte die Troponin-Bestimmung bei COPD-Exazerbation sinnvoll sein, um Patienten zu identifizieren, die intensiv überwacht werden müssen oder bei denen frühzeitig eine weiterführende invasive Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Nicht selten kann im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD ein akuter Myokardinfarkt auftreten, wie die Untersuchung von McAllister et al. zeigte [140]. Bei 242 Patienten mit Exazerbation und thorakaler Symptomatik wurden serielle EKGs angefertigt und der Troponin-Verlauf bestimmt. Eine akute Ischämieereaktion wurde bei einem von zehn COPD-Patienten dokumentiert. In einer anderen Studie wurden bei 8,3% der Patienten akute Myokardinfarkte diagnostiziert [141]. Italienische Autoren führten bei COPD-Exazerbation mit erhöhter Troponin-Konzentration ohne weitere Symptome eine Koronarangiografie durch [142]. Angiografische Hinweise für eine koronare Herzkrankheit fand man bei 71% der Patienten, und bei 41% hielten die Autoren eine perkutane Koronarintervention für gerechtfertigt. Auch diese Befunde sprechen für den Nutzen einer Troponin-Bestimmung bei akuter Exazerbation.

Neben der koronaren Herzerkrankung ist die Herzinsuffizienz die wichtigste kardiale Komorbidität bei COPD. Dabei führen bei Emphysem allein die mechanischen Veränderungen mit dem erhöhten intrathorakalen Druck zu einer kardialen Belastung. So konnten Smith et al. zeigen, dass das Ausmaß der Überblähung mit der linksventrikulären Masse positiv korreliert ist [143]. Eine Herzinsuffizienz kommt bei COPD dementsprechend deutlich häufiger vor, nämlich in einem schwedischen Kollektiv bei 19% im Vergleich zu 2% in der Gesamtpopulation. Von den über 80-jährigen COPD-Patienten hatten sogar 35% eine Herzinsuffizienz. In einer italienischen Studie wurde eine ähnliche Assoziation dokumentiert, wobei von 375 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bis zum Ende der Beobachtungszeit 32% eine COPD-Diagnose erhalten hatten [144].

Eine zerebrale Dysfunktion wurde bei COPD und Herzinsuffizienz ebenfalls häufiger beobachtet [145, 146]. Wenn COPD-Patienten ohne Herzinsuffizienz körperlich belastet wurden, stieg ihr zerebraler Blutfluss wie bei gesunden Personen steil

an [147]. Bestand gleichzeitig eine Herzinsuffizienz, stieg der Blutfluss unter Belastung langsamer an und erreichte ein weniger hohes Niveau. Dies könnte die kognitiven Einschränkungen bei herzinsuffizienten COPD-Patienten erklären.

Die Bedeutung der Herzinsuffizienz für die Wiedereingliederung in den Beruf wurde in einer dänischen Studie dargelegt [148]. Die COPD gehörte zu den Komorbiditäten, bei denen eine Rückkehr zum Arbeitsplatz signifikant seltener war. Die Komorbidität Herzinsuffizienz wirkte sich bei COPD ungünstig auf die Prognose aus, und zwar bezogen auf eine Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Erkrankungen ebenso wie auf alle Todesursachen [149]. Ein Grund für dieses erhöhte Risiko könnte im unterschiedlichen Atemantrieb von Patienten mit COPD und mit Herzinsuffizienz liegen [150]. Während der COPD-Patient mit kardialer Insuffizienz ein erhöhtes Atemminutenvolumen bei niedrigeren CO₂-Werten hat (was zu einer hohen Last der Atemmuskulatur führt), toleriert ein COPD-Patient ohne Herzinsuffizienz höhere pCO₂-Werte, ohne den Atemantrieb zu steigern.

Eine spezielle Intervention konnte die Krankenhausbehandlungen wegen respiratorischer Ereignisse bei COPD und Herzinsuffizienz signifikant senken, und zwar ein Implantat zur Onlinemessung des Pulmonalarteriendruckes [151]. Wurde die medikamentöse Therapie entsprechend der registrierten Druckwerte angepasst, konnte der Pulmonalarteriendruck während der Beobachtungszeit von einem Jahr erheblich reduziert werden.

FAZIT

Bei der Differenzialdiagnose der akuten COPD-Exazerbation muss berücksichtigt werden, dass auch Komorbiditäten exazerbieren können. Ein besonders wichtiges Thema bei den nicht-pulmonalen Erkrankungen ist die gleichzeitige Herzinsuffizienz. Auch zur koronaren Herzkrankheit besteht eine relevante Assoziation. Bei den respiratorischen Virusinfektionen sollte häufiger an die RSV-Infektion gedacht werden, wenn die Symptome bei COPD-Patienten exazerbieren.

Nichtmedikamentöse Prävention

Referent: Andreas Rembert Koczulla

Definitionen

Die Definition der Prävention beinhaltet Maßnahmen, die eine Beeinträchtigung der Gesundheit verhindern oder verzögern können oder sie weniger wahrscheinlich werden lassen. Für Patienten mit COPD geht es dabei in erster Linie um die Tertiärprävention, nämlich zu verhindern, dass sich die Krankheit verschlimmert.

Der Begriff „pulmonale Rehabilitation“ beinhaltet ein umfassendes Interventionsprogramm, das maßgeschneidert für den individuellen Patienten unterschiedliche Bereiche beinhaltet,

vor allem körperliches Training, Schulung und Verhaltensänderungen im Lebensalltag [152]. Die größte Schwierigkeit besteht darin, tatsächlich realisierbare Elemente zu finden, die der Patient zuhause über lange Zeit durchführen kann.

Körperliches Training in der stabilen Phase

Es wurde durch eine Vielzahl von Studien nachgewiesen, dass ein Lebensstil mit körperlicher Inaktivität die Mortalität erhöht. Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit COPD [153]. Nach den aktuellen GOLD-Empfehlungen sollten Kraft- und Ausdauertraining miteinander kombiniert werden [81]. Bei schwerkranken Patienten kommt auch ein Intervalltraining infrage. Das Ausmaß der Belastung, nämlich 60–70% der Maximalbelastung, wurde von Gesunden abgeleitet. Zusätzlich berücksichtigt werden Herzfrequenz und Dyspnoe.

Daten aus Kopenhagen konnten zeigen, dass mehr körperliche Aktivität sich günstig auf die Krankenhausaufnahmen auswirkt [154]. COPD-Patienten, die sich laut Fragebogen pro Tag etwa 4 Stunden bewegten, hatten über einen Zeitraum von 20 Jahren deutlich weniger Krankenhausaufnahmen als solche mit zwei oder weniger Stunden Bewegung pro Tag. Eine Cochrane-Analyse arbeitete deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rehabilitation heraus [155]. Wenn Patienten nach einer Exazerbation eine pulmonale Rehabilitation erhalten hatten, wurden sie innerhalb der nächsten 25 Wochen nur zu 13% wieder stationär aufgenommen, während es in der Kontrollgruppe 40% waren. Auch die Mortalität über 107 Wochen war nach pulmonaler Rehabilitation deutlich geringer (10% versus 29% bei Kontrollen).

Rehabilitation ist nicht gleich Rehabilitation. Umfassende Programme haben eindeutig bessere Ergebnisse gezeigt als weniger intensive Rehabilitationsverfahren [155].

In einer aktuellen prospektiven Studie mit hatten Chorsänger bessere Ergebnisse für diverse pulmonale Parameter [156]. 28 Patienten, die einmal pro Woche 1 Stunde zur Chorprobe gingen, zeigten eine Verbesserung der FEV1 um mehr als 100 ml und einen Anstieg der 6-Minuten-Gehstrecke um rund 70 m. Die stationären Aufnahmen wegen akuter Exazerbation nahmen etwas ab, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bewegung bei Exazerbation

Auch während der stationären Behandlung können Patienten mit exazerbierter COPD trainieren. Kraft- und Ausdauertraining kommen ebenso infrage wie ein Ganzkörper-Vibrationstraining auf einem Galileo®-Gerät. Durch Krafttraining verbesserten sich innerhalb von vier Wochen die Gehstrecke (um 34 m stärker als ohne Training) und die Kraft des M. quadriceps (um 10%), und man konnte anabole Veränderungen der Muskulatur nachweisen [128].

Eine wegweisende Arbeit hat bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation ein neues Konzept realisiert, nämlich die frühe Beendigung/Pausierung der Sedierung verbunden mit körperlicher Aktivierung [157]. Von den insgesamt 104 beatmeten Patienten hatten zehn eine COPD-Exazerbation als primäre Diagnose bei Aufnahme. Die Intervention wirkte sich auf mehrere Parameter günstig aus, wie auf die Dauer der Beatmung, die Zahl der beatmungsfreien Tage, die Dauer der Thera-

pie auf der Intensivstation und die Dauer der Sedierung. Die besonderen Zielparameter dieser Studie waren Verrichtungen im Alltag, wie essen, duschen, anziehen oder gehen. Wenn die Sedierung pausiert wurde und die Patienten im Bett aufgesetzt und zur Bewegung animiert wurden, erreichten sie deutlich schneller wieder Alltagsfunktionen. Sie konnten beispielsweise nach 3,2 und nicht erst nach 6,0 Tagen nach Intubation wieder stehen. Diese ermutigenden Daten sollten dazu Anlass geben, Patienten auf der Intensivstation frühzeitig zu bewegen.

Eine alternative Methode ist die Ganzkörper-Vibration. Dabei stehen die Patienten auf einer vibrierenden Platte, durch deren Bewegung die Muskelspindeln aktiviert werden. Die im Rückenmark eintreffenden Signale bewirken einen Reflex zur Muskelkontraktion. Beatmete Intensivpatienten nutzen die Platte am Fußende des Bettes, indem das Bett schräg gestellt wird und die Füße dadurch in Kontakt mit der Platte kommen. Das Galileo®-Gerät trifft bei schwerkranken Patienten auf eine gute Akzeptanz. In der Arbeitsgruppe des Referenten wurden damit gegenüber einer Kontrollgruppe deutliche Verbesserungen erreicht [129]. Nach einer Woche Training war die Gehstrecke über 6 Minuten um 100m länger, und im Aufsteh-Test (Chair rising test) bestand zwischen den Gruppen ein Unterschied von ca. 15 Sekunden. Auch die Lebensqualität gemessen am SGRQ-Score entwickelte sich in der Interventionsgruppe günstiger. Ein Vibrationstraining bei beatmeten Patienten führte zu einer messbaren isometrischen Muskelkontraktion im Oberschenkel [158]. Unter der Therapie wurden keine relevanten Veränderungen der Vitalparameter beobachtet.

Die neuromuskuläre Stimulation eignet sich ebenfalls als muskelaktivierende Maßnahme in der Intensivmedizin [159]. Allerdings ist sie nach ersten Daten nicht für alle Patienten geeignet, denn bei Sepsis, Muskelödem und Vasopressorentherapie wurde keine günstige Wirkung beobachtet.

Eine Studie zum Training der inspiratorischen Muskulatur zeigte nach der Intervention einen signifikanten Anstieg des maximalen inspiratorischen Drucks, und zwar sowohl bei Patienten mit als auch ohne Beatmungsentwöhnung [160].

Eine Studie aus Großbritannien zur frühen Rehabilitation nach COPD-Exazerbation ergab ein weniger positives Bild [161]. Der primäre Parameter, nämlich die Wiederaufnahme ins Krankenhaus innerhalb von zwölf Monaten, wurde durch die Rehabilitation mit Kraft- und Ausdauertraining sowie neuromuskulärer Stimulation nicht verbessert, sondern die kumulative Inzidenz stieg sogar. Allerdings besserten sich durch Training diverse sekundäre Parameter, beispielsweise die Gehstrecke, die Funktion der Oberschenkelmuskulatur und die Lebensqualität.

Einfluss der Komorbiditäten

Komorbiditäten wie Angststörungen, Depression, Osteoporose, Niereninsuffizienz oder Kachexie beeinflussen den Rehabilitationserfolg nach Exazerbation [162]. Daher muss das Rehabilitationsprogramm individuell auf den Patienten zugeschnitten sein [163]. Ein großes Problem besteht darin, dass viele Patienten gar nicht in die Rehabilitation überwiesen werden [162]. In einer englischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass von 286 Patienten, die für eine Rehabilitation nach akuter Exazerbation

infrage kamen, 196 nicht zur Rehabilitation überwiesen wurden und dass nur 43 von 90 Personen die Rehabilitation planmäßig beendeten.

Impfungen

Nach aktuellen Leitlinien werden Influenza- und Pneumokokken-Impfungen bei COPD empfohlen [81, 164]. Durch die Influenza-Vakzine wurde das Risiko für akute Atemwegsinfektionen, für Hospitalisierung und für Beatmung reduziert [165]. Nach Pneumokokken-Impfung traten bei COPD-Patienten Hospitalisierungen wegen ambulant erworbener Pneumonie signifikant seltener auf. Gegenüber einer Kontrollgruppe profitierten geimpfte Patienten unter 65 Jahre hinsichtlich der Pneumonie-freien Zeit deutlich, und auch bei schwerer COPD war das Ergebnis nach Impfung signifikant günstiger [165]. Bei Personen unter 65 Jahre lag die Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT), um eine Pneumonie zu vermeiden, bei 10. Hatte der Patient zusätzlich eine Obstruktion, war die Impfung noch effektiver, denn diese Zahl lag nur bei 3.

Ernährung

Speziell zur Exazerbation liegen zu diesem Thema nur wenige Arbeiten vor. In der Copenhagen City Heart-Studie wurde das Mortalitätsrisiko im Verhältnis zum Gewichtsverlauf berechnet [166]. Die COPD-Patienten hatten beim BMI einen Ausgangswert von rund 24 kg/m². Wenn der BMI im Verlauf um mindestens 1 kg/m² abfiel, das waren hier etwa 3,8 kg, stieg das Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten mit stabilem Gewicht deutlich an. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat metabolische Phänotypen definiert, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind [167]. Kachexie und Sarkopenie waren mit schlechter körperlicher Kondition und erhöhter Mortalität assoziiert. Eine Cochrane-Analyse zeigte nur ein geringes Signal zum Nutzen einer Ernährungssupplementation bei COPD [168]. In der COPD-Gene-Kohorte hatten Studienteilnehmer, die nach einer Fragebogenerhebung manchmal oder häufig Fisch aßen, eine bessere Lungenstruktur im CT als Personen ohne Fischkonsum [169].

Devices

Es sind unterschiedliche Devices auf dem Markt, die einen positiven expiratorischen Druck erzeugen. In einer Studie mit COPD-Patienten, die nicht-invasiv beatmet wurden und besonders viel Sekret produzierten, erleichterte die Benutzung einer PEP-Maske das Abhusten des Sputums, und diese Gruppe hatte nur knapp 5 im Vergleich zu 7 Weaning-Tagen in der Kontrollgruppe [170].

Auch das Training der inspiratorischen Muskulatur kann Teil der Rehabilitation und Schulung der Patienten sein. In einer Metaanalyse zeigte sich ein Anstieg des maximalen inspiratorischen Drucks sowie eine signifikante Abnahme der Dyspnoe [171]. Durch spezielles Training kann sowohl die inspiratorische als auch die expiratorische Muskelkraft verbessert werden [172]. Andere Studien wiesen nach, dass die Kraft der Atemmuskulatur ein Indikator für Mobilität ist [173] und dass ein Verlust an Muskelkraft mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. In einer aktuellen Studie aus Deutschland wurden mit zusätzli-

chem inspiratorischen Muskeltraining bessere Resultate bei der Rehabilitation erzielt als ohne [174]. Die Patienten hatten deutlich längere Gehstrecken beim 6-Minuten-Gehtest.

Die aktuellen GOLD-Empfehlungen enthalten Hinweise für ein verbessertes Selbstmanagement der Patienten. Dabei geht es um Dimensionen wie Tagesstruktur, Lebensstil, regelmäßige Medikamenteneinnahme und körperliche Bewegung im Alltag. In einem Managementplan kann nach einem Ampelsystem aufgezeigt werden, was die Patienten tun sollen, wenn es ihnen schlechter geht. Nach einem Cochrane-Review ergaben sich durch solch ein Selbstmanagement Vorteile hinsichtlich des Ausmaßes der Dyspnoe und der Zahl der Krankenhausaufnahmen [175].

FAZIT

Nicht-medikamentöse Interventionen haben sich bei COPD als nützlich erwiesen. Dazu gehören vor allem Schulung und Selbstmanagement, Impfungen, Ernährung und pulmonale Rehabilitation. Diese Elemente haben zum Teil auch Einzug in die aktuellen GOLD-Empfehlungen gefunden. Es fehlen aber nach wie vor Daten, um hier umfassender Empfehlungen auszusprechen. Allein im Bereich des Trainings wächst die Evidenz.

Interessenkonflikt

Joachim Lorenz, Berthold Jany und Michael Pfeifer geben bezogen auf diesen Artikel keine Interessenkonflikte an.

Robert Bals erhielt Vergütungen durch die Teilnahme an Advisory Boards von GSK, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca und CSL Behring.

Michael Dreher hat folgende Interessenskonflikte, die diesen Artikel betreffen könnten: Er erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungen von folgenden Firmen: Boehringer Ingelheim, Novartis, AstraZeneca, Bayer, Roche.

Rembert Koczulla gibt folgende Interessenkonflikte an: Advisory Board und/oder Vorträge bzw. Reiseunterstützung von GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Grifols, Mundipharma, Berlin-Chemie, Roche, TEVA, Novartis, CSL Behring.

Winfried J. Randerath erhielt Reisekosten und Vortragshonorare von den Firmen Berlin Chemie, Novartis und Boehringer Ingelheim.

Gratiana Steinkamp gibt an, Honorare für Medical Writing von folgenden Firmen erhalten zu haben: Boehringer Ingelheim, Novartis, InfectoPharm, Gilead, Pari.

Christian Taube gibt folgende Interessenskonflikte an: Berater und Vortragstätigkeiten für Boehringer Ingelheim, Chiesi, AstraZeneca, Novartis. Forschungsförderung: Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis.

Henrik Watz gibt an, Honorare für Vorträge und Beratung sowie Reisekostenfinanzierung für Kongressbesuche von den folgenden Firmen erhalten zu haben: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis.

Wolfram Windisch erhielt Vortragshonorare von Firmen, die Beatmungsgeräte vertreiben. Zudem erhielt die Klinik Forschungsunterstützungen von Firmen, die Beatmungsgeräte vertreiben.

Literatur

- [1] Bortis H. Krise, Krisentheorie und Krise der Theorie. Bulletin Nr. 2 der Vereinigung der Schweizerischen Hochschulen 2009: 9–15
- [2] Marx K. Riccardos Akkumulationstheorie und Kritik derselben. Marx Engels Werke, Band 26.2 Berlin: Dietz Verlag; 1972: 508
- [3] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653
- [4] Lopez-Campos JL, Calero C, Quintana-Gallego E. Symptom variability in COPD: a narrative review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 231–238
- [5] Cabral ALB, Conceicao GM, Saldiva PHN et al. Effect of asthma severity on symptom perception in childhood asthma. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 319–327
- [6] Fritz GK, Adams SK, McQuaid EL et al. Symptom perception in pediatric asthma: resistive loading and in vivo assessment compared. *Chest* 2007; 132: 884–889
- [7] Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947
- [8] Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 554–564
- [9] Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 2865–2915
- [10] Sethi S, Evans N, Grant BJB et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465–471
- [11] Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; 21: 590–599
- [12] Huang YJ, Boushey HA. The sputum microbiome in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: S176–S180
- [13] Soyseth V, Bhatnagar R, Holmedahl NH et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart* 2013; 99: 122–126
- [14] Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238–243
- [15] Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146: 57
- [16] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9–19
- [17] Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG et al. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058–1067
- [18] Daubin C, Parienti JJ, Vabret A et al. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU. A prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 145

- [19] Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134: 263–272
- [20] Rammaert B, Verdier N, Cavestri B et al. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2009; 14: 969–974
- [21] Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48–55
- [22] Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 150: 320–328
- [23] Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1344–1353
- [24] Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866
- [25] Sundh J, Johansson G, Larsson K et al. The phenotype of concurrent chronic bronchitis and frequent exacerbations in patients with severe COPD attending Swedish secondary care units. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2327–2334
- [26] Ni Y, Shi G, Yu Y et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1465–1475
- [27] Beeh KM, Glaab T, Stowasser S et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res* 2013; 14: 116
- [28] Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 607–613
- [29] Keene JD, Jacobson S, Kechris K et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 473–481
- [30] Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442
- [31] Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–398
- [32] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965–974
- [33] Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662–671
- [34] Donaldson GC, Wedzicha JA. Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Frequency. Clinical Parameters Are Still Better Than Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 415–416
- [35] Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 324–330
- [36] Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47: 113–121
- [37] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 957–963
- [38] Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C et al. 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: 959–967
- [39] Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448
- [40] Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234–241
- [41] Jinjuvadia C, Jinjuvadia R, Mandapakala C et al. Trends in Outcomes, Financial Burden, and Mortality for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the United States from 2002 to 2010. *COPD* 2017; 14: 72–79
- [42] Almagro P, López García F, Cabrera F et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med* 2010; 104: 253–259
- [43] Rennard SI, Locantore N, Delafont B et al. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 303–312
- [44] Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437
- [45] Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 571–576
- [46] Salturk C, Karakurt Z, Adiguzel N et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1837–1846
- [47] Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012; 9: 243–250
- [48] Esteban C, Garcia-Gutierrez S, Legarreta MJ et al. One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event. *COPD* 2016; 13: 718–725
- [49] Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147: 999–1007
- [50] Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37: 508–515
- [51] Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A et al. Readmission for Acute Exacerbation within 30 Days of Discharge Is Associated with a Subsequent Progressive Increase in Mortality Risk in COPD Patients: A Long-Term Observational Study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0150737
- [52] Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 81–89
- [53] Tokgoz Akyil F, Gunen H, Agca M et al. Supervivencia en exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requirieron ventilación no invasiva en planta. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 470–476

- [54] Köhnelein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698–705
- [55] Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826–834
- [56] Sogaard M, Madsen M, Lokke A et al. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 455–465
- [57] Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Main K et al. Mortality in Patients Admitted for Concurrent COPD Exacerbation and Pneumonia. *COPD* 2017; 14: 23–29
- [58] Almagro P, Salvado M, Garcia-Vidal C et al. Pseudomonas aeruginosa and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84: 36–43
- [59] Esteban C, Arostegui I, Garcia-Gutierrez S et al. A decision tree to assess short-term mortality after an emergency department visit for an exacerbation of COPD: a cohort study. *Respir Res* 2015; 16: 151
- [60] Windisch W, Schonhofer B, Magnet FS et al. Diagnosis and Treatment of Diaphragmatic Dysfunction. *Pneumologie* 2016; 70: 454–461
- [61] Beeh K-M, Westerman J, Kirsten A-M et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 53–59
- [62] Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med* 2001; 27: 166–178
- [63] Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822
- [64] Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185
- [65] Chandra D, Stamm JA, Taylor B et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 152–159
- [66] Bayarassou AH, Storre JH, Windisch W. Common mistakes leading to NIV failure. *Minerva Pneumologica* 2013; 52: 39–53
- [67] Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Pneumologie* 2015; 69: 719–756
- [68] Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T et al. Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1978; 50: 753–758
- [69] Morelli A, Del SL, Pesenti A et al. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2017; 43: 519–530
- [70] Karagiannidis C, Philipp A, Strassmann S et al. Extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R): von der Pathophysiologie zur klinischen Anwendung beim hyperkapnischen respiratorischen Versagen. *Pneumologie* 2017; 71: 215–220
- [71] Kluge S, Braune SA, Engel M et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1632–1639
- [72] Moerer O, Quintel M. Protective and ultra-protective ventilation: using pumpless interventional lung assist (iLA). *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 537–544
- [73] Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 2015; 43: 120–127
- [74] Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1752–1762
- [75] Braune S, Sieweke A, Brettner F et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1437–1444
- [76] Karagiannidis C, Strassmann S, Philipp A et al. Venovenous extracorporeal CO₂ removal improves pulmonary hypertension in acute exacerbation of severe COPD. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1509–1510
- [77] Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 889–896
- [78] Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 894–901
- [79] Huttmann SE, Windisch W, Storre JH. Invasive home mechanical ventilation: living conditions and health-related quality of life. *Respiration* 2015; 89: 312–321
- [80] Windisch W, Brambring J, Budweiser S et al. Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. S2-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 2010; 64: 207–240
- [81] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Updated) 2017: <http://goldcopd.org>
- [82] Windisch W, Storre JH, Köhnelein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 295–308
- [83] Dreher M, Storre JH, Schmoor C et al. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65: 303–308
- [84] Murphy Pea. LATE-BREAKING ABSTRACT: Improving admission free survival with home mechanical ventilation (HMV) and home oxygen therapy (HOT) following life threatening COPD exacerbations: HoT-HMV UK Trial NCT00990132. <http://www.ers-education.org/events/international-congress/london-2016.aspx?idParent=151783>
- [85] Faner R, Cruz T, Lopez-Giraldo A et al. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *Eur Respir J* 2014; 44: 775–788
- [86] Miravittles M, Marín A, Monsó E et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 1066–1071
- [87] Barker BL, Haldar K, Patel H et al. Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations. *Chest* 2015; 147: 46–55
- [88] Santos S, Marin A, Serra-Batlles J et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 515–525

- [89] Rohde G, Wiethege A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42
- [90] Hewitt R, Farne H, Ritchie A et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; 10: 158–174
- [91] Footitt J, Mallia P, Durham AL et al. Oxidative and Nitrosative Stress and Histone Deacetylase-2 Activity in Exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 149: 62–73
- [92] McKendry RT, Spalluto CM, Burke H et al. Dysregulation of Antiviral Function of CD8(+) T Cells in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. Role of the PD-1-PD-L1 Axis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 642–651
- [93] Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; 107: 10–22
- [94] Mallia P, Footitt J, Sotero R et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1117–1124
- [95] Jenkins CR, Celli B, Anderson JA et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38–45
- [96] Almagro P, Hernandez C, Martinez-Cambor P et al. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 899–908
- [97] Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011; 66: 591–596
- [98] DeVries R, Kriebel D, Sama S. Low level air pollution and exacerbation of existing copd: a case crossover analysis. *Environ Health* 2016; 15: 98
- [99] Miravittles M, D'Urzo A, Singh D et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res* 2016; 17: 112
- [100] Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554
- [101] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–1103
- [102] Busch R, Han MK, Bowler RP et al. Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPDGene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 28
- [103] Stone IS, Barnes NC, James W-Y et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 717–726
- [104] Wedzicha JA, Banerji D, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium for COPD. *N Engl J Med* 2016; 375: 899–900
- [105] Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G et al. The preclinical pharmacology of roflumilast—a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 235–256
- [106] Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694
- [107] Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 331–350
- [108] Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698
- [109] Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multi-centre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329
- [110] Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL et al. beta-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71: 8–14
- [111] Chang CL, Robinson SC, Mills GD et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66: 764–768
- [112] Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 292–298
- [113] Fexer J, Donnachie E, Schneider A et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 293–300
- [114] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138
- [115] Amatngalim GD, van Wijck Y, de Mooij-Eijk Y et al. Basal cells contribute to innate immunity of the airway epithelium through production of the antimicrobial protein RNase 7. *J Immunol* 2015; 194: 3340–3350
- [116] Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2007; 61: e1–40
- [117] Bonten TN, Kasteleyn MJ, Taube C et al. The clinical management of COPD exacerbations. An update. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 165–167
- [118] Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223–2231
- [119] Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1052–1064
- [120] Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 150: 320–328
- [121] Wilson R, Sethi S, Anzueto A et al. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2013; 67: 497–515
- [122] Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care. A systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15002
- [123] Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010; 36: 81–88
- [124] Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol* 2013; 114: 1291–1299
- [125] Vilaro J, Ramirez-Sarmiento A, Martinez-Llorens JM et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med* 2010; 104: 1896–1902
- [126] Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B et al. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med* 1998; 92: 1191–1198

- [127] Behnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 1184–1191
- [128] Troosters T, Probst VS, Crul T et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1072–1077
- [129] Greulich T, Nell C, Koepke J et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations – a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 60
- [130] Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005305
- [131] Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–735
- [132] Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155–161
- [133] van Boven JF, Roman-Rodriguez M, Palmer JF et al. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest* 2016; 149: 1011–1020
- [134] Beghe B, Verduri A, Roca M et al. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; 41: 993–995
- [135] Lee PH, Kok VC, Chou PL et al. Risk and clinical predictors of osteoporotic fracture in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. A population-based cohort study. *PeerJ* 2016; 4: e2634
- [136] Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ et al. Risk factors for respiratory syncytial virus illness among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10: 293–299
- [137] Portegies ML, Lahousse L, Joos GF et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 251–258
- [138] Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2015; 36: 1754–1761
- [139] Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP et al. Pulmonary Artery Enlargement Is Associated With Cardiac Injury During Severe Exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 149: 1197–1204
- [140] McAllister DA, Maclay JD, Mills NL et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 1097–1103
- [141] Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195
- [142] Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M et al. Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction. *Eur Respir J* 2015; 45: 262–265
- [143] Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871–888
- [144] Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients. Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 567–576
- [145] Guder G, Rutten FH. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. More than coincidence. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 337–346
- [146] Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure. A review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 561–571
- [147] Oliveira MF, Alencar MC, Arbex F et al. Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD. Rest and exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2016; 221: 41–48
- [148] Rorth R, Wong C, Kragholm K et al. Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure. A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2016; 134: 999–1009
- [149] Canepa M, Temporelli PL, Rossi A et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure. Data from the GISSI-HF Trial. *Cardiology* 2017; 136: 128–137
- [150] Poon C-S, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia. Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 86–93
- [151] Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21: 240–249
- [152] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 64
- [153] Waschki B, Kirsten A, Holz O et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331–342
- [154] Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A population based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772–778
- [155] Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005305
- [156] McNaughton A, Weatherall M, Williams M et al. Sing Your Lungs Out – a community singing group for chronic obstructive pulmonary disease. A 1-year pilot study. *BMJ Open* 2017; 7: e014151
- [157] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients. A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874–1882
- [158] Boeselt T, Nell C, Kehr K et al. Whole-body vibration therapy in intensive care patients. A feasibility and safety study. *J Rehabil Med* 2016; 48: 316–321
- [159] Segers J, Hermans G, Bruyninckx F et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care* 2014; 29: 1082–1088
- [160] Smith BK, Gabrielli A, Davenport PW et al. Effect of training on inspiratory load compensation in weaned and unweaned mechanically ventilated ICU patients. *Respir Care* 2014; 59: 22–31
- [161] Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease. Randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 349: g4315
- [162] Man WD, Puhan MA, Harrison SL et al. Pulmonary rehabilitation and severe exacerbations of COPD. Solution or white elephant? *ERJ Open Res* 2015. DOI: 10.1183/23120541.00050-2015
- [163] Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 184–187
- [164] Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822–825

- [165] Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). An evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1–64
- [166] Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20: 539–544
- [167] Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD. A European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 1504–1520
- [168] Ferreira IM, Brooks D, White J et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998
- [169] Hanson C, Sayles H, Nordgren T et al. Fish intake and pulmonary outcomes in COPD. *Eur Respir J* 2016; 48: PA1144
- [170] Bellone A, Spagnolatti L, Massobrio M et al. Short-term effects of expiration under positive pressure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and mild acidosis requiring non-invasive positive pressure ventilation. *Intensive Care Med* 2002; 28: 581–585
- [171] Gosselink R, de Vos J, van den Heuvel SP et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011; 37: 416–425
- [172] Neves LF, Reis MH, Plentz RD et al. Expiratory and inspiratory plus expiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD. Systematic review. *Respir Care* 2014; 59: 1381–1388
- [173] Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS et al. Respiratory muscle strength predicts decline in mobility in older persons. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 174–180
- [174] Dellweg D, Reissig K, Hoehn E et al. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD. *Respir Med* 2017; 123: 116–123
- [175] Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD002990.pub3