

Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Die Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist als akute, potenziell lebensbedrohliche Verschlechterung definiert, die eine Therapieänderung erforderlich macht. Häufigste Ursachen der Exazerbationen sind virale und/oder bakterielle Atemwegsinfektionen. Klinisch kommt es zu einer Zunahme von Husten, Auswurf und Atemnot.

ADRIAN GILLISSEN

Die Exazerbation ist ein Notfall, umschreibt eine akute Eskalation und impliziert die Notwendigkeit einer intensiveren Betreuung des betroffenen Patienten. Die akute Exazerbation kann zu einer lebensbedrohlichen Situation mit respiratorischer Insuffizienz führen und hat ein hohes Mortalitätsrisiko. Die verschiedenen in der Literatur verwendeten Definitionen erschweren eine Vergleichbarkeit der Studien. Folgende klinische Definition ist empfohlen (8, 26): «Die Exazerbation einer COPD ist durch eine akute und anhaltende Zustandsverschlimmerung charakterisiert, die über die für den Patienten normale Variation seiner Erkrankung hinausgeht und eine Intensivierung der Therapie erfordert.»

Häufige Ursachen sind intrabronchiale/pulmonale Infekte oder exogene Faktoren (z.B. Smogsituationen). Die Abschätzung des Ausmaßes und die differenzialdiagnostische Abklärung bilden die Basis für eine schnelle und effektive Therapie und helfen bei späteren prophylaktischen Massnahmen sowie bei der Prognoseabschätzung.

Auslösende Faktoren

Die Angaben eines positiven Virusnachweises bei Patienten mit einer exazerbierten COPD schwanken zwischen 7 und 64 Pro-

Merksätze

- Die COPD-Exazerbation wird mit Bronchodilatoren, insbesondere Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika, aber auch Theophyllin, und mit systemischen Kortikosteroiden behandelt.
- Besteht bei putridem Auswurf der begründete Verdacht eines zugrunde liegenden bakteriellen Infekts, ergibt sich die Indikation zur antimikrobiellen Therapie. Diese wird initial in der Regel kalkuliert durchgeführt und muss bei der Antibiotikaauswahl das wahrscheinlich vorliegende Keimspektrum berücksichtigen.
- Im Notfall ist eine zusätzliche Sauerstoffgabe obligat.
- Nichtinvasive und invasive Beatmungsverfahren ergänzen die nichtpharmakologischen Therapieoptionen.

zent der Fälle (23). Neben Rhinoviren und RSV (Respiratory Syncytial Virus) werden Influenzaviren als Hauptverursacher viraler Exazerbationen angesehen. Viralbakterielle Mischinfektionen wurden bei 30 bis 60 Prozent der Exazerbationen beobachtet (24). Es gibt keinerlei sichere Hinweise darauf, dass eine virale Infektion einen Wegbereiter einer bakteriellen «Superinfektion» darstellt, da der Anteil bakterieller Isolate unabhängig von einer viralen Koinfektion ist.

Haemophilus influenzae und Streptococcus pneumoniae werden am häufigsten, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus und gram-negative Enterobakterien (GNEB) seltener bei diesen Patienten isoliert. Selten sind Pseudomonas spp. Es ergeben sich jedoch zwei wesentliche Probleme:

- Der positive Keimnachweis gelingt nur in zirka 50 Prozent der Fälle
- Es werden auch bei stabilen COPD-Patienten Keime isoliert, weswegen die Unterscheidung zu krank machender und

Tabelle 1: Indikationen für die Einweisung ins Krankenhaus

- Rasche Zunahme der Dyspnoe
- Vorbekannte schwere COPD/rezidivierende Exazerbationen
- Hinweise für respiratorisches Versagen:
 - Neu aufgetretene Lippenzyanose
 - Schläfrigkeit/Müdigkeit
- Signifikante Komorbidität/Sekundärkomplikationen
- Rechtsherzdekompensation
- Neu aufgetretene Arrhythmien
- Hohes Alter
- Therapieversager (z.B. keine Besserung nach 30 min)
- Unsicherheit bei der Diagnosestellung
- Unzureichende häusliche Versorgung

saprophytischer Keimbesiedlung im Einzelfall unmöglich sein kann.

Mit zunehmender Erkrankungsschwere – definiert über die Lungenfunktion (FEV₁) – verändert sich das Keimspektrum im gram-negativen Problemkeimbereich: FEV₁ ≤ 35%_{soll} (Enterobacteriaceae und Pseudomonas spp.: 48%), FEV₁ 35 bis < 50%_{soll} (Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis: 21,4%), FEV₁ > 50%_{soll} (Streptococcus pneumoniae und andere gram-positive Kokken: 30,4%). Wichtig für die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie ist in der Praxis die Sputumfarbe, denn ein purulentes Sputum zeigt mit einer Sensitivität von 94,4 Prozent und einer Spezifität von 77,0 Prozent eine zugrunde liegende bronchiale Bakterienbelastung und eine hohe Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs bei einer adäquaten Antibiotikabehandlung an.

Bei der Auswahl des initial kalkuliert verordneten Antibiotikums kann die klinische Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Pseudomonas-aeruginosa-(Ps.a.-)Infektion abgeschätzt werden (s. Abschnitt «Antibiotika»). Zudem sind folgende unabhängige Risikofaktoren mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert:

- höheres Alter
- Hyperkapnie
- vorbestehende Dauertherapie mit oralen Steroiden
- schwere Komorbidität, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus.

Patientenbetreuung in Abhängigkeit zur Erkrankungsschwere

Die Behandlung der leichten Exazerbation kann von einem über seine Erkrankung aufgeklärten Patienten mit guter Compliance zu Hause durch eine Dosissteigerung der bronchodilatativen Medikation selbst bewerkstelligt werden. Der mittlere Schweregrad erfordert die Betreuung durch den Hausarzt und gegebenenfalls auch durch den Pneumologen. Die schwere

Exazerbation sollte bei bestehender oder drohender respiratorischer Insuffizienz und den zu erwartenden kardialen Problemen stationär behandelt (i.v.-Therapie/O₂-Gabe/Beatmung) und überwacht werden (8).

Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie basiert zunächst auf folgenden Substanzgruppen:

■ Bronchodilatoren: Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin

■ Entzündungshemmer: Kortikosteroide

■ Antimikrobielle Therapeutika: Antibiotika

Kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (z.B. Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Terbutalin) werden primär auch im Notfall in hoher Dosis inhalativ angewendet. Lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika sind in der Notfalltherapie nicht zugelassen. Sollte sich der Zustand des Patienten mit der inhalativen Applikation nicht verbessern beziehungsweise sogar verschlechtern oder wenn der Patient keine inhalativen Medikamente nehmen kann, können kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika auch systemisch verabreicht werden. Auf das hohe Nebenwirkungspotenzial und die Notwendigkeit eines engmaschigen klinischen Patientenmonitorings sei an dieser Stelle hingewiesen. Das kurz wirksame inhalativ zu applizierende Anticholinergikum Ipratropiumbromid hat zusammen mit Beta-2-Sympathomimetika einen additiven bronchodilatativen Effekt und eignet sich somit als Monotherapeutikum oder besser im Notfall direkt als Kombinationspartner.

Die im Notfall hoch dosiert applizierte systemische Kortikosteroidtherapie (i.v. oder oral) bewirkte gegenüber Placebo eine signifikant schnellere Besserung der Lungenfunktion (18). Dieser positive Steroideffekt betrifft insbesondere Patienten mit einer schlechten Lungenfunktion (FEV₁ < 50% des Sollwerts). Empfohlen sind Dosen von zirka 40 mg Prednisolon/Tag (max. 100 mg Prednisolon/Tag) über einen Therapiezeitraum von 10 bis 14 Tagen (6, 19). Eine längere Therapiedauer bewirkte gegenüber Placebo keine zusätzliche Verbesserung (18).

Antibiotika

Häufig sind umkomplizierte Infekte der oberen Atemwege viralen Genese und bedürfen daher keiner antibiotischen Behandlung. Antibiotika sind nur indiziert, wenn ein bronchopulmonaler Infekt als wahrscheinliche bakterielle Ursache (putrides Sputum) für die COPD-Exazerbation vorliegt. Die Wahl des Präparats erfolgt entsprechend der angenommenen Resistenzlage der Wohngegend des Patienten beziehungsweise dem vormals beim Patienten eventuell nachgewiesenen Keimspektrum. Meist ist eine Keimbestimmung aus dem Sputum entbehrlich, zumal sie methodisch schwierig und die Auswertung logistisch herausfordernd ist. Die Antibiotikatherapie wird in der Regel kalkuliert begonnen (9):

■ Therapiedauer maximal 7 bis 10 Tage

■ Antibiotikaauswahl bei Patienten in der Praxis und beim gleichen Patienten bei wiederholten bakteriellen Atemwegsinfektionen zwecks Resistenzvermeidung wechseln

EXAZERBATION DER CHRONISCH OBSTRUKTIVEN LUNGENERKRANKUNG (COPD)

- Die Antibiotikatherapie ergänzt die oben genannte anti-obstruktive und antiinflammatorische Pharmakotherapie. Für die orale Basistherapie sind grundsätzlich folgende Substanzen beziehungsweise Substanzklassen geeignet:
- Penicilline (Amoxicillin bzw. Amoxicillin + Clavulansäure, Sultamicillin), Mittel der Wahl bei leichter bis mittlerer Lungenfunktionseinschränkung ohne Ps.-a.-Risiko
- Orale Cephalosporine (Cefuroxim-Axetil, Cefpodoxim-Proxetil)
- Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin)
- Ketolide (Telithromycin)
- Tetracycline (Doxycyclin)
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

In *Tabelle 2* sind jeweils die für die Behandlung der bakteriellen Exazerbation empfohlenen Antibiotikaklassen, deren Applikationsform und -dauer in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere und der Wahrscheinlichkeit eines Ps.a.-Befalls aufgeführt. Standardapplikationsform ist die orale Therapie. Eine intravenöse Therapie ist nur indiziert, wenn der Patient nicht

schlucken kann, unsichere Resorptionsverhältnisse bestehen oder eine schwere COPD ($FEV_1 < 50\%$ Sollwert) mit oder ohne Ps.a.-Risiko vorliegt.

Risikofaktoren für das Auftreten von ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) durch Pa. sind:

- COPD-Stadium IV nach GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease [19])
- Pulmonale Komorbidität, zum Beispiel Bronchiektasen, Mukoviszidose
- Stationärer Aufenthalt in den letzten 30 (> 2 Tage), nicht in den letzten 7 Tagen
- Dauertherapie mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg > 4 Wochen)
- Aspiration
- Breitspektrum-Antibiotika-Therapie > 7 Tage innerhalb des letzten Monats
- Untergewicht.

Folgende Erfolgskriterien weisen einzeln oder in Kombination auf das Ansprechen der antibiotischen Therapie:

Tabelle 2: Empfehlung zur Antibiotikatherapie bei COPD

Schweregrad	Vorschläge zur kalkulierten Initialtherapie	Dosierung oral/Tag	Dosierung i.v./Tag	Therapiedauer
FEV ₁ 50–80% _{soll}	Amoxicillin	≥ 70 kg: 3 x 1,0 g < 70 kg: 3 x 750 mg		7–10 Tage
	Azithromycin	1 x 500 mg		3 Tage
	Clarithromycin	2 x 500 mg (3 Tage) + 2 x 250 mg		7–10 Tage
	Roxithromycin	1 x 300 mg		7–10 Tage
	Doxycyclin	1 x 200 mg initial + ≥ 70 kg: 1 x 200 mg < 70 kg: 1 x 150 mg		7–10 Tage
FEV ₁ < 50% _{soll} kein Ps.a.-Risiko	Aminopenicillin + Clavulansäure	≥ 70 kg: 3 x 1,0 g < 70 kg: 2 x 1,0 g	3 x 2,2 g	7–10 Tage
	Sultamicillin			7–10 Tage
	Ampicillin + Sulbactam		3 x 3,0 g	7–10 Tage
	Ceftriaxon		1 x 2,0 g	7–10 Tage
	Cefotaxim		3 x 2,0 g	5 Tage
	Levofloxacin	1 x 500 mg	1 x 500 mg	5 Tage
	Moxifloxacin	1 x 400 mg	1 x 400 mg	
FEV ₁ < 50% _{soll} mit Ps.a.-Risiko	Piperacillin/Tazobactam		3 x 4,5 g	7–10 Tage
	Cefepim		3 x 2,0 g	7–10 Tage
	Ceftazidim*		3 x 2,0 g	7–10 Tage
	Imipenem		3 x 1,0 g	7–10 Tage
	Meropenem	1 x 500 mg	3 x 1,0 g	7–10 Tage
	Levofloxacin	2 x 750 mg	2 x 500 mg	5 Tage
	Ciprofloxacin**		3 x 400 mg	7–10 Tage

Ps.a. = *Pseudomonas aeruginosa*; * in Kombination mit Ciprofloxacin; ** in Kombination mit Ceftazidim

- Entfärbung des Sputums
- Klinische Besserung einschliesslich Besserung der Lungenfunktion, der Hypoxämie, Entfieberung und/oder Regredienz initial positiver Serumentzündungsparameter.

Bei Misserfolg der Behandlung ist die Medikation abzusetzen und nach einer Behandlungspause von zirka zwei bis drei Tagen eine mikrobiologische Diagnostik durchzuführen.

Wichtige Nebenwirkungen

Gerade in der hoch dosierten Notfalltherapie sind Medikamentennebenwirkungen häufig.

Beta-Mimetika: Herzrhythmusstörungen (Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachykardien), selten Angina pectoris sowie Palpitationen. Eine chronische Hypoxämie verstärkt diese potenziellen Nebenwirkungen. Steigerung der renalen Kaliumausscheidung mit Hypokaliämien.

Theophyllin: Dosisabhängig Tachykardie, Zittern, Unruhezustände, Herzrhythmusstörungen, im Vergleich zu Gesunden Erniedrigung der transkutanen CO₂-Werte bei Patienten mit einer kongestiven Herzinsuffizienz, Verdoppelung der Plasma-Renin-Konzentration (1). Empfohlen sind daher Serum-Theophyllinspiegel-Kontrollen und eine Gesamttagesdosis in der nichtretardierten Form von zirka 900 mg und eine maximale Einzeldosis von etwa 200 mg. Die physische Belastbarkeit und die Hospitalisierungsrate werden durch Theophyllin nicht beeinflusst (2, 5, 15).

Systemische Kortikosteroide: Es sind die üblichen Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe zu beachten. Bei einer Kurzzeitanwendung ist die Entgleisung eines Diabetes mellitus die häufigste Nebenwirkung. Eine Dosis von 20 bis 40 mg Prednisolonäquivalent über 10 bis 14 Tage ist meist ausreichend und kann bei Patienten, die unter keiner systemischen Steroidtherapie standen, ohne sukzessive Dosisreduktion abrupt abgesetzt werden.

Antibiotika: Es sind die üblichen Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen/Allergien zu beachten.

Nichtpharmakologische Therapie

Die pharmakologische Therapie wird im Notfall durch nichtpharmakologische Massnahmen wie die Sauerstofftherapie (obwohl O₂ eigentlich als ein Pharmakon einzustufen ist) und die nichtinvasive und invasive Beatmungstherapie ergänzt.

Sauerstoffgaben

Die Hypoxie bei der COPD-Exazerbation macht eine Sauerstoffsubstitution (über Nasensonden, Nasen-Rachen-Sonden, Sauerstoffbrillen, Gesichtsmasken oder die sogenannte Venturi-Maske) erforderlich. Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

- O₂-Applikation bei: PaO₂ < 60 mmHg (7,98 kPa) und pH ≥ 7,35; Kontrolle der Blutgase 20 Minuten und 3 Stunden nach Therapiebeginn zum Ausschluss einer Hyperkapnieentwicklung. Zielwert unter O₂-Applikation: PaO₂, ≥ 60 mmHg (7,98 kPa).
- Bei PaO₂ < 60 mmHg (7,98 kPa) und pH < 7,35 (< 7,26 nach [6]) besteht die Indikation für Beatmungstherapie (14, 19). Dies gilt auch für den pH-Abfall und/oder einen klinisch bedeut-

samen (z.B. Eintrübung) PaCO₂-Anstieg. Eine solche Entwicklung ist mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert (7, 25). Ein geringer CO₂-Anstieg kann jedoch toleriert werden, sofern der Patient dabei wach bleibt, der Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen ist und eine Oxygenierung erzielbar ist.

Beatmungsverfahren

Eine respiratorische Insuffizienz mit zunehmender Hyperkapnie und Vigilanzeinschränkung, die sich unter der Pharmakotherapie einschliesslich der O₂-Gaben nicht bessert oder sogar verschlimmert, macht eine Beatmungstherapie erforderlich (16). Es wird zwischen der nichtinvasiven Beatmung (NIPPV) und der trachealen Intubation mit invasiver Beatmung unterschieden.

Nichtinvasive Beatmung: Die mit Nasen-, Mund-Nasen- oder Ganzgesichtsmasken am wachen Patienten durchgeführten teilentlastenden Beatmungsformen haben folgende Vorteile (22):

- Reduktion der respiratorischen Azidose
- Reduktion der Hyperkapnie mit subjektiver Besserung
- Verkürzung oder Vermeidung eines Intensivstation-Aufenthalts mit Vermeidung einer Intubation in bis zu 80 Prozent der Fälle (3, 12, 13, 20)
- Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes (21).

Ziel ist die Normalisierung des PaO₂ und des PaCO₂. Schwierigkeiten kann es bei der initialen Anpassung und durch häufig schlechte Akzeptanz beim Ersteinsatz durch den betroffenen Patienten in der Notfallsituation geben (4, 10, 11, 20).

Invasive Beatmung: Bei progredienter Hyperkapnie (PaCO₂ > 50 mmHg), einer Azidose sowie bei zunehmender Vigilanzeinschränkung ist die Intubation und Beatmung zur Sicherung der notwendigen Ventilation notwendig, sofern eine NIPPV nicht mehr durchführbar ist. Sie führt zu einer kompletten Entlastung der überlasteten Atemmuskulatur. Die Nachteile bestehen aus:

- erhöhter Inzidenz Ventilator-assoziiertes Pneumonien (Beatmungspneumonie) und begleitender hoher Mortalität von 17 bis 30 Prozent
- Entwicklung eines Barotraumas/Volumentraumata
- Verlängerung des Intensivaufenthalts (sehr oft)
- Entwöhnungsproblemen sowie erhöhter Inzidenz der Langzeitbeatmung (16, 17).

Prognose

Während zirka 50 Prozent der meist leichten Exazerbationen ohne ärztlichen Kontakt von den betroffenen Patienten selbst bewältigt werden, liegt die Krankenhaussterblichkeit bei schwerer Exazerbation zwischen 3 und 10 Prozent. Die Sterblichkeit erreicht bei intensivpflichtigen COPD-Patienten mit einer Exazerbation etwa 40 Prozent innerhalb eines Jahres, bei einem Patientenalter von mehr als 65 Jahren sogar bis zu 59 Prozent (7).

Prophylaxe

Eine überstandene COPD-Exazerbation erfordert prophylaktische Massnahmen, die eine Wiederholung vermeiden sollen.

Die wichtigsten sind:

- Meiden der krankheitsverursachenden Noxe (meist Zigarettenrauchen), z.B. durch eine Raucherentwöhnung
- Konsequente leitliniengerechte antiobstruktive und bei instabilen Patienten auch antiinflammatorische Dauertherapie
- Influenza- (Spätherbst) und Pneumokokkenimpfung
- Rehabilitation, individuell abgestimmte Schulungsmassnahmen und Sporttherapie
- Ernährungstherapie bei pulmonaler Kachexie
- Bei respiratorischer Insuffizienz leitliniengerechte Sauerstofflangzeittherapie (14). ■

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Robert-Koch-Klinik

Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg GmbH

Nikolaj-Rumjanzew-Strasse 100

D-04207 Leipzig

Tel. 0049(0)341-4231-202

Fax 0049(0)341-4231-203

Interessenkonflikte: Der Autor deklariert Referententätigkeit und Mitgliedschaft in Advisory Boards für die Firmen GalxoSmithKline (Salbutamol) und Boehringer Ingelheim (Ipratropiumbromid).

Diese Arbeit erschien zuerst in «Notfall & Hausarztmedizin» 2006; 32: 486–490. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Andreas S, Reiter H, Lüthje L et al. Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2157–2162.
2. Ashutosh K, Sedat M, Fragale-Jackson J. Effects of theophylline on respiratory drive in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1100–1107.
3. Bach PB, Brown C, Geifand SE, MacCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134: 600–620.
4. Bardi G, Pierotello R, Desideri M et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur J Respir Dis* 2000; 1: 104.
5. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA jr. Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002168.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 1–28.
7. Connors AF, Dawson NV, Tomas 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.
8. Gillissen A, Buhl R, Kardos P et al. Management der akuten Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch Med Wschr* 2003; 1128: 1721–1727.
9. Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. S3-Leitlinie zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 2005; 59: 612–664.
10. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998; 53: 495–498.
11. Karg O, Bullemer F, Heindl S. Grenzen der nichtinvasiven Maskenbeatmung bei akuten hypoxämischen Gasaustauschstörungen. *Pneumologie* 1999; 53: 95–97.
12. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000; 28: 2094–2102.
13. Kramer N, Meyer FJ, Meharg J et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799–1806.
14. Magnussen H, Goeckenjan G, Köhler D et al. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2001; 55: 454–464.
15. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115: 38–48.
16. Merget R, Orth M, Rasche K. Künstliche Beatmung bei der akuten COPD-Exazerbation – Indikation um jeden Preis? *Med Klinik* 1997; 91: 9–11.
17. Nava S, Ambrosina N, Cini E et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721–728.
18. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947.
19. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2006, www.goldcopd.com). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
20. Plant PK, Owen IL, Elliott MW. Early use of non invasive ventilation (NIV) for acute exacerbations of COPD on general respiratory wards: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–1935.
21. Rasche K, Duchna HW, Orth M et al. Der Einfluss verschiedener Hypoxämiedefinitionen auf die Beziehung zwischen Pulmonalisdruk im Wachzustand und Hypoxämie im Schlaf bei COPD. *Pneumologie* 2001; 55: 289–294.
22. Rasche K, Hader C, Leidag M et al. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 115–119.
23. Rohde G, Wiethege A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42.
24. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623.
25. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–1857.
26. Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738.