

## Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung anhand der GOLD-Klassifikation 2017

**Zusammenfassung:** Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist eine Erkrankung mit stark zunehmender Inzidenz. Sie wird am häufigsten durch schädliche Partikel und Gase, vorwiegend Tabakrauch, verursacht. Leitsymptom ist die Dyspnoe durch bronchiale Obstruktion. Im aktuellen GOLD-Report (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) wird der Schweregrad der COPD mittels einer neuen Klassifikation ermittelt. Sie basiert auf der Kombination vom Schweregrad der spirometrischen Einschränkung des forcierten expiratorischen Volumens ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ; als Nachweis der Obstruktion), dem individuellen Exazerbationsrisiko (Zahl der Exazerbationen im Jahr zuvor) und dem Schweregrad der Symptome, ermittelt aus zwei Fragebögen (1). Aus der Einstufung ergeben sich Therapieempfehlungen für die stabile Erkrankung. Inhalative Glukokortikosteroide haben für die COPD wegen erhöhter Pneumoniegefahr an Bedeutung verloren. In der Prävention und Stabilisierung einer COPD bleibt Tabakkarenz die wichtigste Maßnahme. Eine pneumologische Rehabilitation wird empfohlen.

Die COPD ist heute bereits die vierthäufigste Todesursache weltweit (2) und wird nach Schätzungen bis zum Jahr 2020 die dritthäufigste sein. Mehr als 3 Mio. Menschen starben 2012 an einer COPD (3). Die bronchiale Obstruktion ist Folge einer individuell mehr oder weniger stark ausgeprägten kombinierten Schädigung der kleinen Atemwege sowie Destruktion des Lungenparenchyms mit zunehmender Emphysembildung. Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist der Tabakkonsum. Die bisher niedrigere COPD-Prävalenz und -Letalität bei Frauen gleichen sich zunehmend der höheren bei Männern an. In Deutschland rauchen (noch) 31,4% der erwachsenen Männer und 23,9% der erwachsenen Frauen (4). Ein erhöhtes Risiko, eine COPD zu entwickeln, haben auch Patienten mit Asthma, hyperreagiblem Bronchialsystem, chronischer Bronchitis sowie rezidivierenden Atemwegsinfektionen. Ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist selten, sollte aber bei jüngeren Patienten mit COPD generell ausgeschlossen werden (5).

Während die COPD bis 2011 ausschließlich anhand der Lungenfunktion in die GOLD-Stadien I bis IV eingeteilt (vgl. 6) wurde, legt die GOLD-Klassifikation von 2017 (1) mehr Gewicht auf Symptome und Anamnese. Dabei wurden wichtige Ergebnisse der ECLIPSE-Studie zur Epidemiologie von Exazerbationen bei Patienten mit COPD (7) berücksichtigt. In die Einteilung 2011 wurden bereits Schweregrad der Symptome und Häufigkeit der Exazerbation einbezogen und eine neue Klassifikation mit den Stadien A bis D eingeführt (vgl. 8). Diese Stadieneinteilung hat sich in der praktischen Medizin jedoch nicht breit durchgesetzt.

Eine COPD sollte bei jedem Patienten erwogen werden, der Luftnot, chronischen Husten oder Auswurf und/oder Risikofaktoren in der Anamnese hat. Zur verlässlichen Diagnose einer COPD werden eine Kombination typischer Symptome, Risikofaktoren und eine spirometrisch nachgewiesene Atemwegsobstruktion ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ) verlangt, auch nach Gabe eines Bronchodilatators. Grundsätzlich sind andere Ursachen für die Beschwerden differentialdiagnostisch zu bedenken und auszuschließen. Ein besonderes diagnostisches Problem besteht beispielsweise darin, dass sich allergisches Asthma und beginnende COPD (durch gleichzeitigen Tabakkonsum) überlappen und schwer zu differenzieren sind. Hierzu wurde eine neue Krankheitsentität, das Asthma COPD Overlap Syndrom (ACOS) international etabliert (9).

Zur Einteilung der COPD werden jetzt drei Bereiche herangezogen. Dabei wird anhand von Zahlen das *spirometrische Ausmaß der Obstruktion* berücksichtigt (GOLD 1 bis 4 = Graduierung des  $FEV_1$  in Prozent des Sollwerts) und in Großbuchstaben (Gruppe A bis D) der *Schweregrad der Symptome* und die *Häufigkeit der Exazerbationen* (vgl. Abb. 1). Die Steuerung der medikamentösen Therapie in der stabilen Phase der Erkrankung erfolgt jetzt ausschließlich anhand der ermittelten Gruppen A bis D (s. Abb. 2). Eine Spirometrie ist bei akuten Exazerbationen auch häufig gar nicht möglich.

Im aktuellen GOLD-Report werden die *Spirometrie* und die Aussagekraft der wichtigsten Parameter ausführlich dargestellt. Die Messwerte werden in Relation zu Sollwerten gesetzt, wobei die ethnische Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht sowie die natürliche Streubreite von Normalwerten einbezogen werden. In Deutschland sind die Global Lung Initiative (GLI)-Referenzwerte bereits in die aktuellen Empfehlungen zur spirometrischen Diagnostik aufgenommen (10, 11).

Zur Erfassung der *COPD-Symptome* werden vom GOLD-Komitee verschiedene Fragebögen empfohlen, wobei auf zwei ausführlicher eingegangen wird: der mMRC-Fragebogen (modified British Medical Research Council; 12) und der COPD Assessment Test (CAT<sup>TM</sup>; 13). Die Fragebögen führen zu verschiedenen Ergebnissen, weil sie die Symptome unterschiedlich gewichten. Deshalb sind hier noch Untersuchungen notwendig, bis eine abschließende Empfehlung gegeben werden kann (14).

Im Rahmen der Diagnose und Bewertung der COPD werden folgende ergänzende Untersuchungen empfohlen: 1. einmaliges Alpha-1-Antitrypsin-Screening, zum Ausschluss einer seltenen, aber behandelbaren Ursache einer COPD oder eines Lungenemphysems; 2. Röntgen-Thorax zur Abklärung von Begleiterkrankungen und in Ausnahmefällen eine Computertomographie des Thorax; 3. Bodyplethysmographie und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), insbesondere bei Patienten, deren Luftnot nicht durch die spirometrischen Einschränkungen erklärt werden kann; 4. Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse, um abzuklären, ob eine Hypoxämie bzw. Hyperkapnie besteht und die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie und/oder nicht-invasiven Beatmung (NIV-Therapie) gegeben ist; 5. Belastungsuntersuchungen mittels Sechs-Minuten-Gehstrecke oder (Spiro-)Ergometrie; 6. Erhebung des BODE-Index (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise; 15), um das Letalitätsrisiko einzuschätzen.

**Therapie:** Der wichtigste Faktor im Rahmen der Prävention oder der Erhaltungstherapie ist und bleibt die *Tabakkarenz*. Sie hat den größten Einfluss auf den Verlauf einer COPD. Mit kombinierten Maßnahmen (Verhaltenstherapie und medikamentös) lässt sich bei bis zu 25% eine langfristige

Entwöhnung der Raucher erreichen (16). Im GOLD-Report wird eine kurze 5-stufige Strategie empfohlen, um Patienten in der Entwöhnung vom Rauchen zu unterstützen (17). Auch *Impfungen* gegen Pneumokokken und Grippeviren (jährlich) werden, wie auch von der Ständigen Impfkommission (STIKO; 18), nachdrücklich empfohlen. Durch regelmäßige Influenzaimpfung können schwere Erkrankungen und Tod bei Patienten mit COPD reduziert werden. Kurzatmigkeit, Gesundheitsstatus und Belastbarkeit können bei Patienten mit COPD durch eine spezielle *pneumologische Rehabilitation* positiv beeinflusst werden (19). Sie ist eine sehr kosteneffektive Maßnahme. *Patientenschulungen* und *Selbstmanagementstrategien* des Patienten (20) sind neben medikamentöser Therapie sinnvolle Maßnahmen, die im GOLD-Report erwähnt werden.

Exazerbationen sind für COPD typisch und nehmen mit fortschreitender Erkrankung zu. Sie sind oft mit Infekten assoziiert und begleitet von stärkerer Luftnot und vermehrter Bildung von (schlecht abzuhustendem) Schleim, der die Überblähung der Lunge noch verstärkt. Jede Exazerbation verschlechtert die Prognose und muss konsequent vermieden werden. Zur Therapie sind bei einer milden Exazerbation meist nur kurzwirkende Bronchodilatoren („short acting bronchodilators“ = SABD) notwendig, bei einer moderaten Exazerbation SABD plus Antibiotikum (vgl. 21) und/oder orales Glukokortikosteroid. Eine schwere Exazerbation mit zunehmender Erschöpfung der Atemmuskulatur erfordert eine stationäre Aufnahme.

Die COPD verläuft chronisch, ist nicht heilbar und belastet die Patienten stark mit Luftnot, Schwäche, Depression, Angst, Schlafstörungen und Inappetenz. Deshalb sind im Rahmen der symptomatischen Therapie in stark fortgeschrittenen Stadien Palliativmedizin und die Begleitung bis zum Lebensende wichtig. Für die Linderung von Luftnot gibt es gute Evidenz, dass der vorsichtige Einsatz von Opioiden hilfreich ist (22). Sauerstoff lindert bei Hypoxämie ebenfalls die Atemnot. Der im GOLD-Report empfohlene Einsatz von Sauerstoff bei Patienten auch ohne Hypoxämie sollte allerdings kritisch hinterfragt werden, denn in einer Studie an Patienten mit leichter respiratorischer Insuffizienz fand sich kein Vorteil von Sauerstoff gegenüber Raumluft (23). Auch eine Verlängerung der Lebenszeit wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer COPD durch Langzeitsauerstoff-Therapie vermutlich nicht erreicht (24). Panik, Angst und Depressionen begleiten oft die COPD und sollten interdisziplinär behandelt werden. Der persönliche Wunsch eines Patienten im Hinblick auf invasive Beatmung sollte in einem eingehenden Gespräch ermittelt und in einer Patientenverfügung dokumentiert werden.

**Medikamentöse Therapie:** Sie soll Symptome lindern, Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen reduzieren und die körperliche Belastbarkeit verbessern. Der Nachweis, dass durch eine medikamentöse Therapie eine (weitere) Verschlechterung der Lungenfunktion verhindert werden kann, ist bisher nicht erbracht. Post-hoc-Analysen mit langwirkenden inhalativen Bronchodilatoren oder inhalativen Steroiden weisen zwar in diese Richtung, benötigen aber zur Bestätigung prospektive Studien.

Bei jeder *inhalativen Therapie* ist die Inhalationstechnik mit dem jeweiligen Gerät äußerst wichtig für die korrekte Dosierung. Die praktische Anwendung der zahlreichen Inhalatoren/Sprays ist störanfällig und häufig nicht korrekt. Deshalb sollte sie gründlich erlernt und regelmäßig überprüft werden (vgl. Übersicht bei 25)

In der Behandlung der COPD werden ein stabiles Stadium und Exazerbationen unterschieden. Im stabilen Stadium basiert das Behandlungsregime auf einer individuellen Einschätzung mit dem Ziel, derzeitige Symptome und zukünftige Exazerbationen zu reduzieren (s. Abb. 2). Dabei ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung, Risikofaktoren zu identifizieren und – falls möglich – zu reduzieren.

Bronchodilatoren erhöhen das FEV<sub>1</sub> und bessern auch andere spirometrische Parameter. Daneben können sie die dynamische Überblähung der Lunge in Ruhe und unter Belastung verringern sowie die körperliche Belastbarkeit verbessern. Wirkstoffe, mit denen es langjährige Erfahrung gibt, sind als Generika erhältlich.

*(Inhalative) Beta<sub>2</sub>-Sympatomimetika* werden in kurzwirkende (short-acting) Beta<sub>2</sub>-Agonisten (SABA) und langwirkende (long-acting) Beta<sub>2</sub>-Agonisten (LABA) eingeteilt. Der Effekt der SABA lässt nach 4-6 Stunden nach, LABA wirken über ca. 12 Stunden. Sowohl die regelmäßige als auch die bedarfsweise Inhalation eines SABA (z.B. Salbutamol, Sultanol) verbessern das FEV<sub>1</sub> und die Symptome. Die Zahl der zugelassenen LABA hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, und es gibt nun sowohl Wirkstoffe für einmal tägliche (Indacaterol, Oladaterol und Vilanterol) als auch zweimal tägliche Anwendung (Formoterol, Salmeterol; vgl. 26). Für diese Wirkstoffklasse typische Nebenwirkungen sind Sinustachykardie und andere tachykarde Herzrhythmusstörungen.

*(Inhalative) Anticholinergika* blockieren die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin am M3-Rezeptor der glatten Atemwegsmuskulatur. Auch hier sind kurzwirkende (short-acting antimuscarinic drugs = SAMA) und langwirkende Wirkstoffe (long-acting antimuscarinic drugs = LAMA) zur Inhalation zugelassen. In Deutschland ist als SAMA allein Ipratropiumbromid zugelassen. LAMA gibt es mit einmal täglicher (Tiotropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Umeclidinium) und zweimal täglicher Anwendung (Aclidiniumbromid; 27, 28). Die Nebenwirkungen sind aufgrund der geringen systemischen Wirkung selten (z.B. Harnverhalt bei Männern mit benigner Prostatahypertrophie) und treten vor allem lokal auf (z.B. trockener Mund). Der Einsatz eines Anticholinergikums über eine Gesichtsmaske kann einen akuten Glaukomanfall auslösen.

*Theophyllin* wird unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen sowie eines möglicherweise erhöhten Exazerbationsrisikos nur noch als dritte Wahl empfohlen (29). Medikamentöse Interaktionen (u.a. Digitalis und Vitamin-K-Antagonisten) sind zu beachten.

*Inhalative Steroide (ICS)* als Monotherapie haben im Gegensatz zum Asthma bronchiale keinen Stellenwert in der Therapie der COPD. So hat das TORCH-Trial einen Trend zu erhöhter Letalität gezeigt, wenn Patienten – im Vergleich zur Placebo-Gruppe – Fluticason alleine oder Fluticason plus Salmeterol erhielten (30). Eine Kombination von LABA plus ICS ist bei Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD wirksamer als die Monotherapie mit den einzelnen Wirkstoffen im Hinblick auf Verbesserung der Lungenfunktion und des Gesundheitsstatus sowie Reduktion von Exazerbationen (31). Bei Patienten mit mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr wirkte sich eine LABA/ICS-Kombination gegenüber einer LABA-Monotherapie günstig aus hinsichtlich erneuter Exazerbationen. Eine gefürchtete Nebenwirkung von ICS ist die Begünstigung von Pneumonien (32). Dies wurde beispielsweise für Fluticason gezeigt – auch bei niedrigen Dosierungen. Generell haben ein erhöhtes Pneumonie-Risiko Patienten, die rauchen, ≥ 55 Jahre alt sind, bereits Exazerbationen oder

Pneumonien hatten sowie mit einem BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, einem schlechten mMRC-Dyspnoe-Grad und/oder einer starken Obstruktion. Für Patienten mit ACOS (s.o.) kann dagegen die Kombination mit einem ICS sinnvoll sein.

Die Wirksamkeit einer inhalativen Dreifachtherapie, LABA/LAMA/ICS, ist noch unzureichend untersucht. In einer Studie fand sich ein positiver Effekt, wenn ein LAMA zu einer bestehenden LABA/ICS-Kombination hinzugefügt wurde (vgl. 33), in einer anderen jedoch nicht, wenn zu einer bestehenden LABA/LAMA-Kombination ein ICS hinzugefügt wurde (34).

*Eine systemische Therapie mit einem Glukokortikosteroid* ist der exazerbierten COPD vorbehalten. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen, wie beispielsweise der steroidinduzierten Schwächung der Atemmuskulatur bei Patienten mit sehr schwerer COPD, sollte die Therapie so kurz wie möglich gehalten werden. Häufig sind fünf Tage ausreichend (35).

*Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitoren* wirken entzündungshemmend. Roflumilast ist ein einmal täglich einzunehmender Wirkstoff ohne direkte bronchodilatatorische Wirkung. Es reduziert moderate und schwere, Glukokortikosteroid-pflichtige Exazerbationen bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und einer positiven Anamnese für Exazerbationen (36). Ein günstiger Effekt auf die Lungenfunktion wurde bei Zugabe von Roflumilast zu einem langwirkenden Bronchodilatator gesehen und auch bei Patienten, bei denen die Symptome unter einer LABA/ICS-Kombination nicht ausreichend kontrolliert waren. Eine Studie, in der Roflumilast direkt mit einem ICS verglichen wird, liegt nicht vor. PDE4-Inhibitoren haben deutlich mehr Nebenwirkungen als die inhalativen Wirkstoffe. Am häufigsten sind Durchfall, Übelkeit, Inappetenz, Gewichtsabnahme, Bauchschmerzen, Schlafstörungen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen können zum Abbruch der Therapie führen. Bei Patienten mit bekannten depressiven Phasen und pulmonaler Kachexie sollte Roflumilast nicht eingesetzt werden (vgl. 37; 38).

Zur rationalen *Antibiotikatherapie* bei Exazerbationen mit bakterieller Infektion gibt es aktuelle Empfehlungen (21). Möglicherweise kann die Häufigkeit von Exazerbationen gesenkt werden durch Behandlung mit Makrolid-Antibiotika, vermutlich über einen zusätzlichen antiinflammatorischen Effekt. Dies ist beispielsweise für Azithromycin beschrieben. Allerdings droht bei längerer Therapie die Gefahr von Resistenzen. In Deutschland ist Azithromycin als Langzeittherapie für diese Indikation nicht zugelassen.

*Therapiekonzepte für die Gruppen A-D (symptomorientierte Einstufungen; vgl. Abb. 1 und 2):* Gruppe A: Alle Patienten sollten einen inhalativen Bronchodilatator erhalten, entweder SABA oder LABA. Auch nach Besserung der Symptome sollte diese Therapie fortgeführt werden.

Gruppe B: Die initiale Therapie sollte aus einem langwirkenden Bronchodilatator (LAMA oder LABA) bestehen, denn diese wirken bei Patienten mit stärkeren Symptomen (mMRC  $\geq$  2; CAT  $\geq$  10) besser als kurzwirkende. Die Wahl des inhalativen Bronchodilatators sollte individuell erfolgen, denn es gibt keine Evidenz, welche Wirkstoffgruppe die Symptome initial am besten lindert. Sollte unter einer Monotherapie weiter deutliche Luftnot bestehen, wird die Kombination von zwei langwirkenden Bronchodilatatoren empfohlen (LAMA + LABA). Bei initial sehr ausgeprägter Dyspnoe können bei

Therapiebeginn auch gleich zwei Bronchodilatoren eingesetzt werden. Bessern sich die Symptome durch Hinzufügen eines zweiten Bronchodilatators nicht, kann wieder auf nur einen Bronchodilatator reduziert werden.

Gruppe C: Die initiale Therapie sollte aus einem langwirkenden Bronchodilatator bestehen. In einer Vergleichsstudie war ein LAMA dem LABA überlegen, so dass in dieser Gruppe empfohlen wird, mit einem LAMA zu beginnen. Sollten unter der initialen Therapie noch deutliche Symptome persistieren, kann eine Eskalation auf eine Kombinationstherapie LAMA + LABA oder LABA + ICS zu einer Besserung führen. Da ICS das Pneumonierisiko erhöhen, wird die Kombination LAMA + LABA bevorzugt.

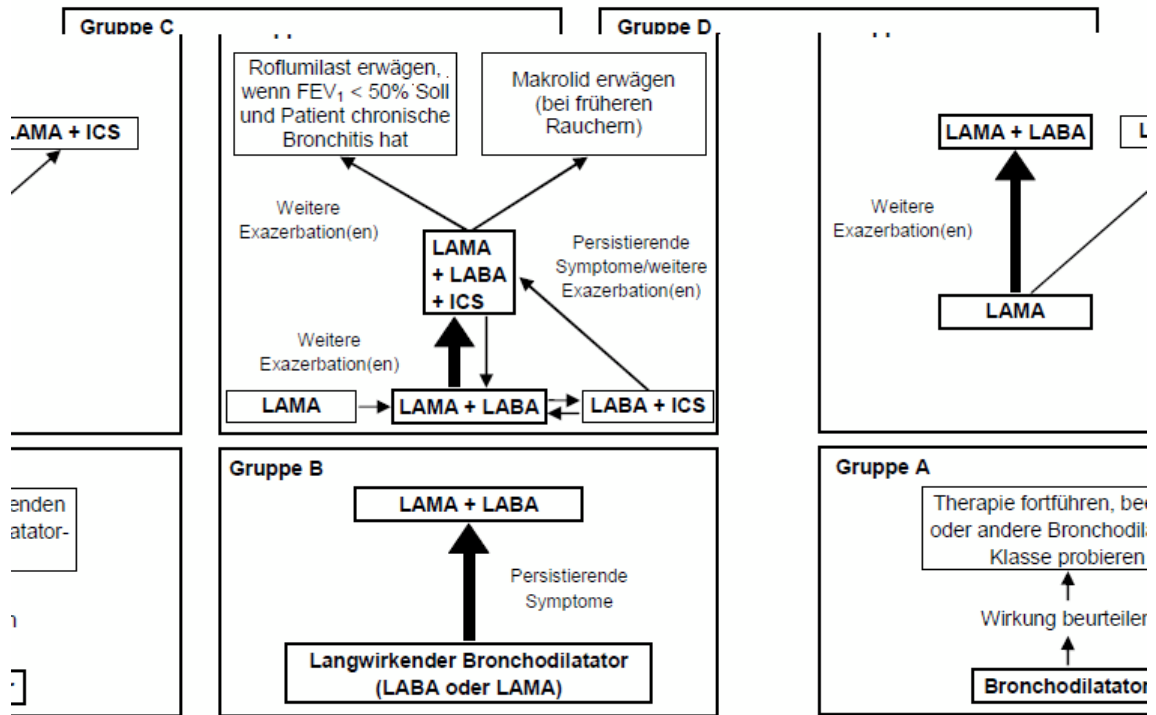
Gruppe D: Empfohlen wird der Beginn mit einer Kombinationstherapie LABA + LAMA. Diese Kombination war in Studien einer Monotherapie LAMA oder LABA sowie einer LABA + ICS-Kombination überlegen. Es ist zu bedenken, dass Patienten der Gruppe D bei Einsatz eines ICS ein erhöhtes Pneumonierisiko haben. Wird zunächst eine Monotherapie gewählt, wird ein LAMA empfohlen. Besteht der Verdacht auf ein ACOS (s.o.), kann die Kombination LABA + ICS erste Wahl sein. Bei wiederholten Exazerbationen unter LABA + LAMA werden zwei Möglichkeiten empfohlen: 1. Eskalation auf LABA + LAMA + ICS (Ergebnisse von Vergleichsstudien zu LABA + LAMA + ICS vs. LABA + LAMA werden erwartet); 2. Wechsel auf LABA + ICS, wobei Nachweise fehlen, dass diese Kombination Exazerbationen tatsächlich besser reduziert. Sollte sich unter LABA + ICS keine Besserung zeigen, kann ein LAMA hinzugefügt werden. Sollten auch unter der Kombination LABA + LAMA + ICS weitere Exazerbationen auftreten, kommen folgende Therapieeskalationen in Frage: Hinzufügen von Roflumilast, insbesondere bei Patienten mit einer  $FEV_1$  50% und mindestens einer Krankenhausaufnahme im Jahr zuvor oder Hinzufügen eines Makrolids (höchste Evidenz für Azithromycin).

## Literatur

1. <http://goldcopd.org/...> [Link zur Quelle](#)
2. Lozano,R., et al.: Lancet 2012, **380**, 2095. [Link zur Quelle](#)
3. GBD2013 Mortality and Causes of Death Collaborators: Lancet 2015, **385**, 117. [Link zur Quelle](#)
4. Geldmacher, H.,et al.: Pneumologie 2007, **61** – V199. [Link zur Quelle](#)
5. Stoller, J.K.,und Aboussouan, L.S.: Lancet 2005, **365**, 2225. [Link zur Quelle](#)
6. AMB2009, **43**, 33. [Link zur Quelle](#)
7. Hurst,J.R., et al. (ECLIPSE = **E**valuation of **C**OPD **L**ongitudinally to **I**dentify **S**urrogate **E**ndpoints): N. Engl. J. Med. 2010, **363**,1128. [Link zur Quelle](#)
8. AMB2014, **48**, 65 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 80. [Link zur Quelle](#)
9. Postma,D.S., und Rabe, K.F.: N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 1241. [Link zur Quelle](#)
10. Quanjer,P.H., et al.: Eur. Respir. J. 2012, **40**, 1324. [Link zur Quelle](#)
11. Criée,C.-P., et al.: Pneumologie 2015, **69**, 147. [Link zur Quelle](#)
12. <https://www.mrc.ac.uk/...> [Link zur Quelle](#)
13. <http://www.catestonline.org/...> [Link zur Quelle](#)
14. Casanova, C., et al. (CHAIN = **C**OPD**H**istory **A**ssessment **I**n **S**pa**I**N): Chest 2015, **148**, 159. [Link zur Quelle](#)

15. Celli,B.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **350**, 1005. [Link zur Quelle](#)
16. vanEerd, E.A.M., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2016, **8**, CD010744. [Link zur Quelle](#)
17. TheTobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, andConsortium Representatives: JAMA 2000, **283**, 3244. [Link zur Quelle](#)
18. RobertKoch-Institut: Epidemiol. Bull 2016, **34**, 301. [Link zur Quelle](#)
19. McCarthy,B., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2015, **2**, CD003793. [Link zur Quelle](#)
20. Zwerink,M.: Cochrane Database Syst. Rev. 2014, **3**, CD002990. [Link zur Quelle](#)
21. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Antibiotika-LRTI.pdf> [Link zur Quelle](#)
22. Ekström, M., et al.: Ann. Am. Thorac.Soc. 2015, **12**, 1079. [Link zur Quelle](#)
23. Abernethy,A.P., et al.: Lancet 2010, **376**, 784. [Link zur Quelle](#)
24. The LongTerm Oxygen Treatment Trial Research Group (LOTT): N.Engl. J. Med. 2016, **375**, 1617. [Link zur Quelle](#)
25. <https://www.kvberlin.de/...> [Link zur Quelle](#)
26. Kew,K.M., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2013, **10**, CD010177. [Link zur Quelle](#)
27. Kew,K.M., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2014, **3**, CD010844. [Link zur Quelle](#)
28. Ni,H., et al.: CochraneDatabase Syst. Rev. 2014, **9**, CD010509. [Link zur Quelle](#)
29. Cosío,B., et al.: Chest 2016, **150**, 123. [Link zur Quelle](#)
30. Calverley,P.M.A., et al. (TORCH = **TO**wards a **R**evolution in **COPD Health**): N. Engl. J. Med. 2007, **356**,775. [Link zur Quelle](#)
31. Nannini,L.J., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2012, **9**, CD006829. [Link zur Quelle](#)
32. Morjaria,J., et al. (UPLIFT = Evaluation of the Long-Term Effects of Spiriva on Lung Function in COPDPatients):Lung 2017, **195**, 281. [Link zur Quelle](#)
33. Singh,D., et al. (TRILOGY): Lancet 2016, **388**, 963. [Link zur Quelle](#)
34. Aaron, S.D., et al.: Ann. Intern.Med. 2007, **146**, 545. [Link zur Quelle](#)
35. Walters,J.A.E., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2014, **12**, CD006897. [Link zur Quelle](#)
36. Calverley,P.M., et al.: Lancet 2009, **376**, 685 [Link zur Quelle](#) . Erratum: Lancet 2010, **376**,1146. Vgl. AMB 2011, **45**, 12. [Link zur Quelle](#)
37. AMB2014, **48**, 49. [Link zur Quelle](#)
38. <https://www.fda.gov/...> [Link zur Quelle](#)

**Abbildung 2**  
**Algorithmen der medikamentösen Therapie bei COPD (nach 1). Die jeweils empfohlene Therapie(eskalation) ist fett hervorgehoben**



LAMA = Muskarin-Antagonisten (z.B. Tiotropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Umeclidinibromid); LABA = langwirkende Beta<sub>2</sub>-Agonisten (z.B. Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol, Formoterol, Salmeterol)

LAMA = langwirkende Anticholinergika (z.B. Tiotropium, Aclidiniumbromid); LABA = langwirkende Beta<sub>2</sub>-Agonisten (z.B. Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol, Formoterol, Salmeterol); ICS = inhalative Glukokortikosteroide