

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

CME-Fortbildung zum Thema: Arzneimitteltherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Dr. med. Rainer Burkhardt
Beratender Arzt der Kassenärztlichen Vereinigung
Niedersachsen Bezirksstelle Oldenburg

Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt in Deutschland zu den wichtigen Volkskrankheiten und steht seit 2010 auf Rang 5 der häufigsten Todesursachen.¹ Einem weiteren Anstieg wirkt die abnehmende Prävalenz des Rauchens entgegen.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der COPD verbessert. Die Entwicklung langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren hat zu einer vereinfachten Anwendung und zu einer Abkehr von nebenwirkungsreicheren oralen Medikamenten geführt. Die Einführung von Disease Management Programmen (DMP) hat zudem eine bessere Patientenschulung ermöglicht.

Zu häufig wird die COPD pharmakologisch übertherapiert.²⁻⁴ Insbesondere werden zu häufig Kombinationstherapien eingesetzt, ohne die Auswirkung auf die individuelle Symptomatik zu dokumentieren.

In den letzten Jahren wurden einige Wirkstoffe und Kombinationspräparate neu in die Therapie der COPD eingeführt, deren Stellenwert in den Leitlinien⁵⁻⁸ noch nicht definiert wurde. Daneben bildet sich ein Konsens heraus, den Einsatz der inhalativen Corticosteroide (ICS) zu reduzieren.⁹ Ziel dieser Aktualisierung eines Artikels aus dem Niedersächsischen Ärzteblatt¹⁰ ist es, einen praxistauglichen und der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage angepassten Überblick zur Therapie der COPD zu vermitteln. Dabei steht die pharmakologische Dauertherapie im Vordergrund. Neben dem aktualisierten Bericht der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹¹ und aktuellen evidenzbasierten Leitlinien aus den USA/Kanada,¹² Finnland¹³ und den Niederlanden¹⁴ werden die in einer eigenen Pubmed-Recherche gefundenen aktuellen Studien und Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

Diagnose, Pathophysiologie, Ätiologie

Zur Diagnostik bei Verdacht auf COPD ist 2014 eine Übersicht erschienen.¹⁵ Die spirometrischen Kriterien werden durch die Einführung von neuen empirisch basierten statistischen Normbereichsgrenzen modifiziert.¹⁶ Die Abgrenzung der COPD vom Asthma ist wegen der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen wichtig.

Pathologisch anatomisch liegen bei der COPD zwei Komponenten vor. Zur entzündlich bedingten Verengung der kleinen Bronchien und Bronchiolen kommt eine Parenchymdestruktion (Emphysem), die pathophysiologisch aufgrund der reduzierten elastischen Traktion in der Expirationsphase zu einer weitergehenden Atemwegsverengung führt (Abbildung 1). Beim Asthma steht dagegen eine reversible Bronchospastik im Vordergrund, die meistens mit einer eosinophilen Entzündung assoziiert ist.

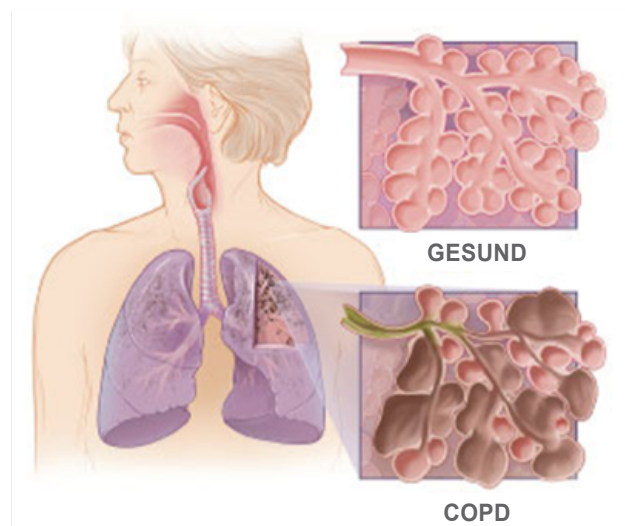


Abbildung 1:

Grundzüge der pathologischen Anatomie der COPD: verengte Atemwege und Verlust von Alveolarsepten (Quelle: National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services – <http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/copd/what-is-copd/how-does-copd-affect-breathing.htm>)

In der Praxis erfolgt die diagnostische Einordnung durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Lungenfunktionsprüfungen. Klinisch dominieren respiratorische und systemische Symptome (zum Beispiel Luftnot, Husten, Auswurf, Giemen, thorakales Engegefühl, Einschränkungen der körperlichen Aktivität und/oder Gewichtsabnahme). Spirometrisch wird eine expiratorische Atemwegsobstruktion festgestellt. Ist diese in einem Bronchospasmodolysetest oder im Spontanverlauf vollständig reversibel, so handelt es sich eher um ein Asthma. Die bei post-bronchodilatatorischer Messung nachgewiesene Atemwegsobstruktion gilt (unabhängig vom Ausmaß der Reversibilität) als zentrales diagnostischen Kriterium der COPD.¹¹

Die COPD ist in individuell unterschiedlich ausgeprägtem Maße mit dem Auftreten von Exazerbationen verbunden. Es kommt meistens zu einem Fortschreiten der Lungenfunktionseinschränkung im Vergleich zur altersentsprechenden Norm. Anamnestiche, klinische oder laborchemische Hinweise auf ein gleichzeitig bestehendes Asthma begründen im Einzelfall eine Orientierung an den Therapieempfehlungen für Asthma.¹⁷

Das inhalative Zigarettenrauchen gilt als Hauptursache der COPD. Weltweit spielen andere Umwelteinflüsse auch eine erhebliche Rolle, vor allem offene Feuerstellen in Wohnräumen¹⁸ und berufliche Schadstoffbelastungen¹¹

Behandlungsziele

Die Behandlungsziele der COPD sind eine Verringerung der Beschwerden (vor allem der Dyspnoe), eine Verbesserung der gesundheitlichen Lebensqualität, die Vermeidung von Exazerbationen und die Verlangsamung der Lungenfunktionsverschlechterung (Kasten). Für Verlaufsmessungen der Lungenfunktion wird in den meisten Therapiestudien das FEV1 (Expiratorische Einsekundenkapazität) vor der Anwendung der Morgendosis des Prüfpräparates berichtet („trough FEV1“). Als klinisch relevant wird ein Unterschied von mindestens 100 ml angesehen.¹⁹ Für die Messung der Lebensqualität

wird am häufigsten der St. George's Respiratory Questionnaire verwendet. Der minimale klinisch relevante Unterschied wird bei 4 von 100 Punkten angesiedelt. Als akute Exazerbation einer COPD wird eine akut beginnende und mindestens drei Tage anhaltende über die üblichen Tagesschwankungen hinausgehende Verschlechterung der Symptomatik definiert.¹² Gängig ist die Unterscheidung zwischen schweren Exazerbationen, die zu einer stationären Behandlung führen, und mittelschweren, die mit einer Verordnung von Antibiotika oder systemischen Kortikoiden einhergehen.²⁰

Therapieziele nach der DMP-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses:²¹

„Die Therapie dient der Steigerung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung und der Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität. Dabei sind folgende Therapieziele in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten anzustreben:

1. Vermeidung/Reduktion von:

- akuten und chronischen Krankheitsbeeinträchtigungen (z. B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen),
- einer krankheitsbedingten Beeinträchtigungen der körperlichen und sozialen Aktivität im Alltag,
- einer raschen Progredienz der Erkrankung bei Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion unter Minimierung der unerwünschten Wirkungen der Therapie;

2. Reduktion der COPD-bedingten Letalität.“

Raucherentwöhnung

Die Beendigung des Zigarettenrauchens ist die einzige Maßnahme, die das Fortschreiten der COPD aufhalten bzw. verlangsamen kann. Die dazu vorliegenden Daten stammen überwiegend aus Beobachtungsstudien.²² In der randomisierten und kontrollierten Lung Health Study an 5887 Rauchern mit einer symptomlosen Einschränkung der Lungenfunktion²³ hatten die Teilnehmer des Raucherentwöhnungskurses (12 Gruppensitzungen, begleitende Nikotinersatzbehandlung) eine bessere Lungenfunktion und nach 14,5 Jahren eine um 15 Prozent reduzierte Mortalität²⁴. Reduziert waren Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrebs und Atemwegserkrankungen.

Unabhängig vom Bestehen einer Erkrankung können Männer durch die Nikotinkarenz nach Daten aus den USA in der Altersgruppe 55–64 Jahre im Mittel 4 Lebensjahre gewinnen, bei Aufgabe des Rauchens bereits mit 25–34 Jahren 10 Lebensjahre.²⁵ Ähnliches gilt nach Daten aus Großbritannien auch für Frauen.²⁶ Bezüglich der Strategien

der Tabakentwöhnung wird auf die 2014 aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. hingewiesen.²⁷

Bei den weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen ist an erster Stelle die pneumologische Rehabilitation zu nennen.^{28–30} Der Effekt ist in Bezug auf die Dyspnoe, die körperliche Belastbarkeit, die Lebensqualität, Fatigue und emotionale Faktoren gut belegt. Die Rehabilitation kann ambulant oder stationär erfolgen und umfasst ein allgemeines körperliches Training, Training der Atemmuskulatur, Patientenschulungen zum Umgang mit akuter Dyspnoe und zum Erkennen der Zeichen einer beginnenden Exazerbation, Hilfen zur emotionalen Stabilisierung sowie bei der supportiven sozialen Vernetzung.³¹ Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Wirksamkeit einzelner Komponenten der Rehabilitationsmaßnahmen und des sinnvollen Einsatzes auch in weniger fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung.³²

Medikamente (zur Symptomlinderung)

Die medikamentöse Behandlung der COPD erfolgt in erster Linie durch inhalativ anzuwendende Wirkstoffe. An erster Stelle stehen Bronchospasmolytika, auch als Bronchodilatoren bezeichnet. Ihr bronchienerweiternder Effekt ist im Vergleich zum Asthma weniger ausgeprägt und vorhersehbar. Eine Besserung der Dyspnoe wird auch durch die Verringerung der Lungenüberblähung³³ und die damit einhergehende Entlastung der Atemmuskulatur erreicht. Arzneimittel, die den progredienten Verlauf der COPD und die damit einhergehende Morbidität und Mortalität nachgewiesenermaßen aufhalten können, fehlen bisher.

Der Einsatz von Bronchodilatoren orientiert sich gemäß den in den Leitlinien^{5,7} dargestellten Schemata zur Stufentherapie an der Symptomatik, den Lungenfunktionsbefunden und der Häufigkeit vorangegangener Exazerbationen. Eine Normalisierung der Lungenfunktion kann nicht erwartet werden. Abbildung 2 zeigt einen Vorschlag zur Modifikation der Therapieempfehlungen. Bei einer geringfügigen Einschränkung der Lungenfunktion (Grad 1 nach GOLD) ohne anhaltende Symptome ist die bedarfsweise Anwendung raschwirksamer Bronchodilatoren ausreichend.³⁴ Dafür stehen die Betamimetika Salbutamol, Fenoterol oder Terbutalin (SABA) und das Anticholinergikum (SAMA) Ipratropiumbromid zur Verfügung.

Langwirksame Betamimetika (LABA)

Bei häufig auftretender oder stärker ausgeprägter Symptomatik, bei vorangegangenen Exazerbationen sowie bei Patienten, die ihre körperlichen Aktivitäten zur Symptomvermeidung reduzieren, ist eine medikamentöse Dauertherapie sinnvoll.¹³ Dabei haben sich langwirksame Bronchospas-

	Handelsname	Wirkstoff(e)	Inhalator	Dosen pro Packung	Packungspreis	Tagesdosierung	Tagestherapielkosten	GBA
langwirksame Betarezeptor-Agonisten (LABA)	Oxis 12 µg Turbohaler	Formoterol	Pulver-Inhalator	3x60	106,45 €	2x1	1,18 €	kein Bewertungsverfahren
	Formoterol-Generika 12µg	Formoterol	Pulver-Inhalator	3x60	79,75 €	2x1	0,87 €	kein Bewertungsverfahren
	Foradil Spray u. a.	Formoterol	Dosier-aerosol	100	54,16 €	2x1	1,08 €	kein Bewertungsverfahren
	Foradil P	Formoterol	Pulver-Kapseln	180	83,67 €	2x1	0,93 €	kein Bewertungsverfahren
	Cyclocaps Formoterol	Formoterol	Pulver-Kapseln	3x60	62,11 €	2x1	0,69 €	kein Bewertungsverfahren
	Serevent Diskus	Salmeterol	Pulver-Einzeldosen	2x60	111,55 €	2x1	1,86 €	kein Bewertungsverfahren
	Serevent Dosier-Aerosol	Salmeterol	Dosier-aerosol	2x120	111,55 €	2x2	1,86 €	kein Bewertungsverfahren
	Salmeterol Hexal	Salmeterol	Dosier-aerosol	2x120	69,02 €	2x2	1,15 €	kein Bewertungsverfahren
	Onbrez 150 µg Breezhaler	Indacaterol	Pulver-Kapseln	3x30	144,12 €	1x1	1,60 €	kein Bewertungsverfahren
	Onbrez 300 µg Breezhaler	Indacaterol	Pulver-Kapseln	3x30	210,69 €	1x1	2,34 €	kein Bewertungsverfahren
	Striverdi Respimat	Olodaterol	Dosier-aerosol	3x60	135,05 €	1x2	1,50 €	17.07.2014: kein Beleg für einen Zusatznutzen (es wurde kein Dossier eingereicht)
langwirksame Anticholinergika (LAMA)	Spiriva 18 µg Kapsel	Tiotropium	Pulver-Kapseln	90	169,48 €	1x1	1,88 €	kein Bewertungsverfahren
	Spiriva Respimat	Tiotropium	Dosier-aerosol	3x60	176,30 €	1x2	1,96 €	kein Bewertungsverfahren
	Braltus	Tiotropium	Pulver-Kapseln	3x30	143,23 €	1x1	1,59 €	kein Bewertungsverfahren
	Seebri Breezhaler	Glycopyrronium	Pulver-Kapseln	3x30	166,87 €	1x1	1,85 €	kein Bewertungsverfahren
	Bretaris Genuair	Acclidinium	Pulver-Inhalator	3x60	124,78 €	2x1	1,39 €	7.4.2016: beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder Tiotropium für Pat. (Schweregrad 3) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
	Eklira Genuair	Acclidinium	Pulver-Inhalator	3x60	124,78 €	2x1	1,39 €	
	Incruse	Umeclidinium	Pulver-Kapseln	3x30	151,30 €	1x1	1,68 €	21.7.2016: kein Beleg für einen Zusatznutzen
Fixkombinationen	Ultibro Breezhaler	Glycopyrronium + Indacaterol	Pulver-Kapseln	3x30	236,22 €	1x1	2,62 €	08.05.2014: Anhaltspunkt/Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Pat. (Schweregrad 2/3) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
	Anoro	Umeclidinium + Vilanterol	Pulver-Kapseln	3x30	155,07 €	1x1	1,72 €	08.01.2015: kein Beleg für einen Zusatznutzen
	Brimica Genuair	Acclidinium + Formoterol	Pulver-Inhalator	3x60	204,43 €	2x1	2,27 €	16.07.2015: Hinweis auf einen geringen/beträchtlichen Zusatznutzen für Pat. (Schweregrad 2/3) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
	Duaklir Genuair	Acclidinium + Formoterol	Pulver-Inhalator	3x60	204,43 €	2x1	2,27 €	
	Spiolto Respimat	Tiotropium + Olodaterol	Dosier-aerosol	3x60	208,21 €	1x2	2,31 €	4. 2. 2016: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen ab Schweregrad 2, aber geringerer Nutzen als Tiotropium + ICS für Pat. (Schweregrad 3/4) mit mehr als einer Exazerbation pro Jahr

Tabelle: Verfügbare langwirksame Bronchodilatoren (ohne Corticoid-Kombinationen) mit Tagestherapielkosten (Lauerliste Stand 15. Januar 2017) und vereinfachte Darstellung der Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung der seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffe/Kombinationen (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>)

molytika als Mittel der ersten Wahl etabliert. Die verfügbaren Wirkstoffe sind in der Tabelle mit den Tagestherapiekosten aufgeführt. Es handelt sich um langwirksame Betamimetika (long-acting beta-adrenergic agonists – LABA) und langwirksame Anticholinergika (long-acting muscrinic antagonists – LAMA). Die umfangreichsten Studiendaten und klinischen Erfahrungen liegen für die LABA Formoterol und Salmeterol und das LAMA Tiotropium vor.

Formoterol und **Salmeterol** sind für eine zweimal tägliche Inhalation vorgesehen. Die Ergebnisse der mindestens 12-wöchigen Plazebo kontrollierten Studien wurden 2013 in einem Cochrane Review zusammengefasst.³⁵ Es fanden sich statistisch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität und eine verminderte Häufigkeit schwerer und mittelschwerer Exazerbationen. Die Sicherheit der Evidenz wurde als moderat beurteilt (selektive Publikation möglich). Auf die Gesamtmortalität hatten die LABA keine signifikante Auswirkung. Die Auswirkung auf die Lungenfunktion wurde aus 14 Studien errechnet. Am Studienende war das FEV1 im Mittel um 73 ml besser als unter Plazebo, allerdings mit niedrigem Evidenzgrad wegen inkonsistenter Ergebnisse.³⁵ Der Vergleich der Formoterol- und Plazebo-Arme neuerer Studien³⁶ ergibt, soweit sie publiziert wurden, ähnliche Ergebnisse.

Das Spektrum der für eine Monotherapie verfügbaren LABA wurde in den letzten Jahren um die bei-

den für eine einmal tägliche Inhalation vorgesehenen Wirkstoffe Indacaterol und Olodaterol erweitert. Für **Indacaterol** liegt bereits ein Cochrane Review vor.³⁷ Die Metaanalyse der 10 fast ausschließlich vom Hersteller finanzierten Studien zeigt ein im Mittel um 149 ml besseres FEV1 als unter Plazebo und eine Verminderung der Zahl der Teilnehmer mit wenigstens einer (schweren oder mittelschweren) Exazerbation von 22,2 auf 20,4 Prozent. Die Ergebnisse für die Lebensqualität und die Gesamtmortalität entsprachen denen von Formoterol und Salmeterol. 4 Studien beinhalteten einen direkten Vergleich zu Formoterol (1 Studie) bzw. Salmeterol (3 Studien). Als einziges signifikantes Ergebnis der direkten Vergleiche zeigte sich unter Indacaterol ein um 74 ml höheres FEV1.

Olodaterol wurde 2014 auf dem deutschen Markt eingeführt. Der Hersteller hat auf die Einreichung eines Dossiers für die frühe Nutzenbewertung verzichtet. Das Mittel wird zum Festbetrag abgegeben. Zu bedenken ist, dass die Umgehung des Nutzenbewertungsverfahrens die grundsätzlich mögliche amtliche Feststellung eines geringeren Nutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vermeidet. Das britische Drug and Therapeutics Bulletin kam im April 2015 zu dem Schluss, dass die bis dato publizierten Studien nicht ausreichen, um eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität oder eine Reduktion von Exazerbationen durch Olodaterol im Vergleich zu Plazebo zu belegen.³⁸ Weitere Studien sind nur als Abstract publiziert³⁹

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

In einem 2014 veröffentlichten Cochrane Review⁴⁰ wurden die mindestens 12-wöchigen Plazebo kontrollierten Studien mit **Tiotropium** zusammengefasst. Die Ergebnisse für die Lebensqualität und die Verminderung des Anteils der Patienten mit Exazerbationen waren den LABA Formoterol und Salmeterol vergleichbar. Die Verminderung schwerer Exazerbationen erreichte nur grenzwertige Signifikanz. Die Gesamtmortalität unterschied sich

nicht von der unter Plazebo. Das FEV1 war unter Tiotropium im Mittel um 119 ml höher als unter Plazebo.

In einer großen Studie (POET-COPD) wurde Tiotropium mit dem LABA Salmeterol im Hinblick auf das Auftreten von Exazerbationen verglichen.⁴¹ Die jährliche Exazerbationsrate war mit 0,64 unter Tiotropium signifikant niedriger als unter Salmeterol (0,72),

ebenso die Rate schwerer Exazerbationen mit 0,09 im Vergleich zu 0,13. Auch für den Vergleich von Tiotropium und Indacaterol liegt eine größere 52-wöchige Studie⁴² vor, in der sich eine stärkere Reduktion der Exazerbationsrate durch Tiotropium (0,61 versus 0,79) zeigte. Signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität fanden sich nicht.

Seit 2012 sind zwei weitere LAMA verfügbar: Acclidinium und Glycopyrronium. **Acclidinium** wird zweimal täglich inhaliert. Nach den Auswertungen des 2014 erschienenen Cochrane Reviews⁴³ ist eine Überlegenheit von Acclidinium gegenüber Placebo nur für die Lebensqualität und die Verminderung stationär behandlungsbedürftiger Exazerbationen belegt. Die Daten zum Vergleich mit Tiotropium reichen nicht für einen Beleg der Nichtunterlegenheit. In mehreren Studien berichtete Vergleiche mit Formoterol wurden als nicht verwertbar angesehen, weil die Anwendung von Formoterol mit einem dafür nicht zugelassenen Inhalator erfolgte.⁴³ Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Acclidinium im

Vergleich zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und gegebenenfalls zusätzlich inhalativen Corticosteroiden festgestellt (Beschluss vom 21.03.2013).

Glycopyrronium und Umeclidinium werden wie Tiotropium nur einmal täglich inhaliert. In den Zulassungsstudien wurde als primärer Endpunkt die Verbesserung des FEV1 im Vergleich zu Placebo untersucht. Eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Tiotropium in Bezug auf die Lebensqualität oder die Verhütung von Exazerbationen ist bisher nicht ausreichend belegt.⁴⁴ In Netzwerkmetaanalysen wurde versucht, durch indirekte Vergleiche eine Gleichwertigkeit der verschiedenen LAMA zu belegen.^{45,46} Direkte Vergleiche zwischen Glycopyrronium und Tiotropium erfolgten in 2 größeren Studien.^{47,48} Auch ohne formale Nichtunterlegenheitstestung spricht viel für ein weitgehend übereinstimmendes Wirkprofil der 4 LAMA. Die besten Daten für die Verminderung von Exazerbationen liegen für Tiotropium vor.

Kombinationen

Bei einer Dauertherapie mit einem langwirksamen Bronchodilatator wird zur Behandlung intermittierend auftretender Symptome ein kurzwirksamer Bronchodilatator empfohlen. Wegen des schnelleren Wirkungseintritts wird häufig ein Betamimetikum bevorzugt. Zur Verminderung additiver Nebenwirkungen wird auch die Kombination mit der jeweils anderen Wirkstoffklasse empfohlen, also LABA mit kurzwirksamem Anticholinergikum bei Bedarf oder LAMA mit kurzwirksamem Betamimetikum bei Bedarf³⁴ (Abbildung 2).

Eine kombinierte Dauertherapie mit LAMA (Tiotropium oder anderen) und LABA (auch als Tripeltherapie mit LABA/ICS-Fixkombinationen) wird trotz begrenzter Datenlage häufig eingesetzt. Ein 2015 aktualisiertes Cochrane Review zur Kombination von LABA und Tiotropium⁴⁹ zeigte eine im Mittel

geringe Verbesserung des FEV1 und der Lebensqualität unter der Kombination. Im Vergleich zu Tiotropium allein wurde die von Exazerbationshäufigkeit durch die Kombination nicht gesenkt. Ein Vergleich zwischen den verschiedenen LABA und eine Beurteilung der Sicherheit der Kombination im Vergleich zu einer Monotherapie mit LABA waren aufgrund unzureichender Daten nicht möglich.

Seit kurzem sind fixe Kombinationen aus LAMA und LABA verfügbar (Tabelle). Ein Teil der Fixkombinationen enthält Komponenten, deren Wirksamkeit als Monotherapie nicht gut belegt ist. Die vorliegenden Daten aus kontrollierten klinischen Studien zeigen additive Wirkungen auf den Lungenfunktionsparameter FEV1, die Dyspnoesymptomatik und die Lebensqualität im Vergleich zu den in der jeweiligen

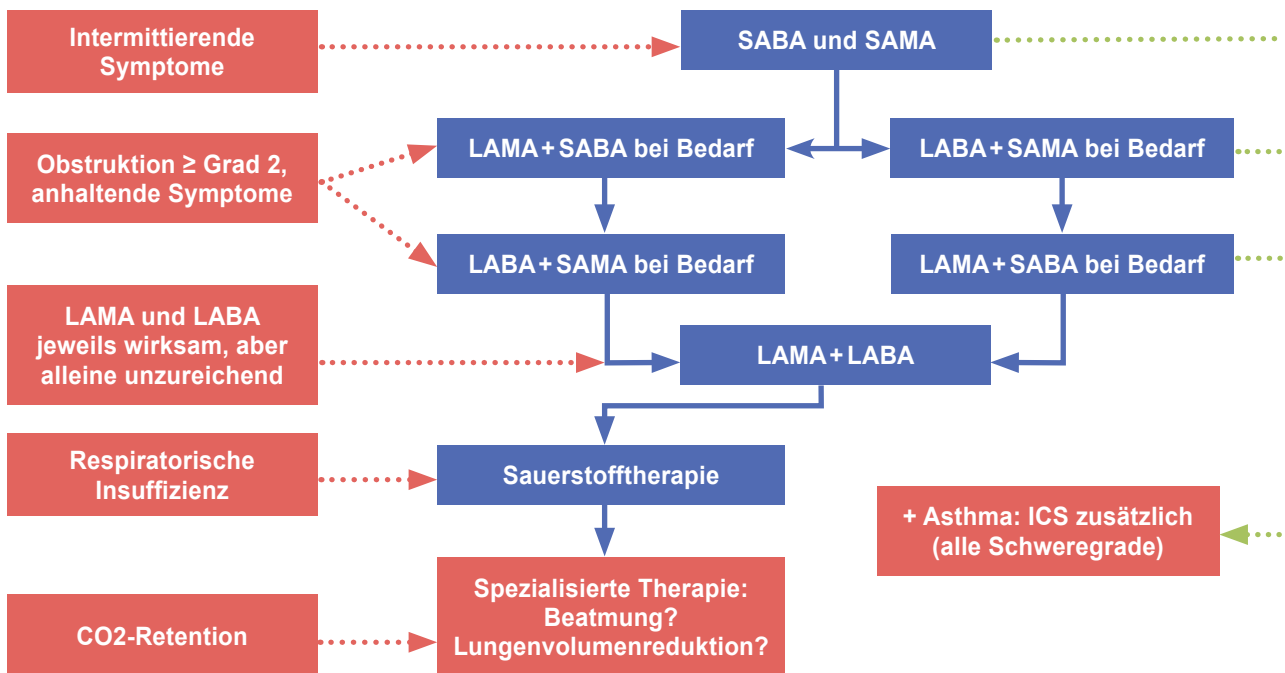


Abbildung 2: Vereinfachtes Flussdiagramm zur Therapie der COPD, angelehnt an Cooper und Barjaktarevic³⁴

Kombination enthaltenen Einzelkomponenten. Sie erreichen aber nur für etwa 10 Prozent der Patienten die Schwelle der klinischen Relevanz und lassen sich nicht durchgängig im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tiotropium bestätigen.⁵⁰⁻⁵³ Mit der Fixkombination Olodaterol/Tiotropium waren schwere Exazerbationen bei Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr, die parallel auch ein ICS erhielten, dreimal häufiger als mit Tiotropium alleine.⁵⁴ Eine Netzwerkmetaanalyse der Studien mit fixen und freien Kombinationen aus LAMA und LABA findet keine signifikante Verminderung der schweren Exazerbationen durch die Kombinationen im Vergleich zu Placebo oder zu Monotherapien.⁵⁵

Die Bewertung des Zusatznutzens dieser Präparate durch den GBA hat zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt (Tabelle), die sich teilweise auf sekundäre Endpunkte (CAT-Fragebogen und Transition Dyspnea Index) und nachträgliche Subgruppenanalysen⁵⁶ stützen und von kritischen Pharmakologen nicht nachvollzogen werden können.⁵⁷ Angesichts der marginalen Unterschiede relativiert

sich die Bedeutung dieser Beschlüsse für rationale Therapieentscheidungen in der Praxis.

Zusammenfassend ist die Wirksamkeit der Bronchodilatoren bei COPD begrenzt und erreicht jeweils nur für einen Teil der Patienten das minimale klinische relevante Ausmaß. Die Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen den beiden Wirkstoffklassen, den einzelnen Wirkstoffen und zwischen Monotherapien und Kombinationen sind marginal. Es liegt nahe, für die Initialtherapie die Wirkstoffe mit der besten Datenlage und umfangreichsten klinischen Erfahrung (Tiotropium, Formoterol und Salmeterol) zu bevorzugen.¹⁴

Die Entscheidung für den Einsatz eines LABA oder eines LAMA kann sich an dem durch Komorbiditäten beeinflussten Nebenwirkungsrisiko orientieren: LAMA bei bereits vorbestehendem Tremor, LABA bei Glaukom oder Blasenentleerungsstörungen. Um eine Polypharmazie und zusätzliche Nebenwirkungsrisiken zu vermeiden, sollte im Einzelfall die Behandlung mit dem Präparat fortgeführt werden, mit welchem sich der größte subjektiv wahrnehm-

bare oder objektivierbare Nutzen gezeigt hat. Die dauerhafte Verordnung einer Kombination sollte angesichts potentiell additiver Nebenwirkungen (siehe unten) zurückhaltend erfolgen. Sie ist am

ehesten indiziert, wenn sie im Unterschied zu einer Monotherapie mit Wirkstoffen beider Klassen zu einer als ausreichend empfundenen Symptomlinderung führt.¹⁴

Inhalatoren und Inhalationstechnik

Überragende Bedeutung für die Wirksamkeit der inhalativen Therapien haben die korrekte Bedienung des Inhalators und eine gute Inhalationstechnik des Patienten. Dazu ist eine Einweisung oder Schulung erforderlich. Eine regelmäßige Überprüfung der Inhalationstechnik in der Praxis wird empfohlen. Es sollte auch bedacht werden, dass nicht jeder Inhalator für jeden Patienten geeignet ist. Für die Anwendung von klassischen Dosieraerosolen muss die Einatmung zeitlich mit der manuell ausgelösten Dosisabgabe korreliert werden. Die Anwendung von Pulverinhalatoren erfordert weniger Koordinations-

leistung, aber eine höhere inspiratorische Flussrate als Dosieraerosole. Eine Alternative für Patienten mit Koordinationsproblem und niedrigem Inspirationsfluss ist die Anwendung eines atmungsgetriggerten Dosieraerosols oder eines Dosieraerosols mit einem Spacer, in den die Dosis vor der Inhalation gesprüht wird.⁵⁸ Hilfreich für die Patientenschulung sind kurze Videos der Deutschen Atemwegsliga (<http://www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.htm>) und wirkstofffreie Demonstrationsmuster. Ein Wechsel des Inhalationssystems aufgrund von Arzneimittelrabattverträgen wäre kontraproduktiv.

Inhalative Corticosteroide

Inhalative Corticosteroide (ICS) werden bei COPD zu häufig verordnet.⁵⁹ In Studien zur Monotherapie mit ICS waren die Ergebnisse zu den Exazerbationsraten durch Studienabbrecher zugunsten der ICS verfälscht.⁶⁰ Nach einschlägigen Cochrane Reviews sind ICS den LABA bezüglich der Vermeidung von Exazerbationen nicht überlegen⁶¹ und reduzieren additiv zu LABA jedenfalls nicht die schweren Exazerbationen.⁶²

Häufig wurde eine Ausweitung der Verordnungen über die in den Leitlinien empfohlenen Indikationen hinaus konstatiert.⁴ Gleichzeitig wurden Zweifel an der Sicherheit des Absetzens von ICS geäußert.⁶³ Diese Zweifel wurden nunmehr durch eine kontrollierte Studie zum schrittweisen Absetzen von ICS bei COPD der Schweregrade 3 und 4 (mittlere FEV1 34 % des Sollwertes) und mit mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr abgeschwächt.⁶⁴ Es kam nicht zu vermehrten Exazerba-

tionen. Das FEV1 war nach einem Jahr in der Absetzgruppe im Mittel um 43 ml schlechter. Die Möglichkeit der Therapie-Deeskalation wird auch im aktuellen GOLD-Report genannt.¹¹ Eine aktuelle Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass die Bilanz von Nutzen und Risiken (insbesondere die vermehrte Häufigkeit von Pneumonien unter ICS, siehe unten) der ICS nur noch bei COPD-Patienten mit einer asthmatischen Komponente positiv ausfällt.⁶⁵ Leitliniengerecht ist der Einsatz von ICS in Kombination mit einem LABA für Pat. mit einer COPD mit FEV1 < 50 % des Sollwertes und mindestens 2 Exazerbationen (oder einer schweren Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt) im Jahr vor Therapiebeginn.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der inhalativen Therapien können lokal oder durch systemische Resorption entstehen. In mehreren kontrollierten Studien sowie in Beobachtungsstudien zeigte sich zusätzlich zu den lokalen Nebenwirkungen der ICS (Mundsoor, Heiserkeit) eine erhöhte Inzidenz von Pneumonien bei den mit ICS behandelten COPD Patienten, besonders bei höherer Dosierung, bei stärker eingeschränkter Lungenfunktion, bei älteren Patienten und bei niedrigem BMI.⁶⁶⁻⁶⁸ Das Risiko scheint mit Fluticason größer zu sein als mit Budesonid⁶⁹ und geht nach dem Absetzen zurück.⁷⁰

Als weitere potentielle Nebenwirkung der ICS ist ein Beitrag zur Entwicklung einer Katarakt zu beachten.⁷¹ Die Daten zu osteoporotischen Frakturen, Neumanifestation oder Verschlechterung eines Diabetes mellitus, einer leicht verletzlichen Haut sowie einer verstärkten Anfälligkeit für Tuberkulose unter ICS sind weniger eindeutig.⁷¹⁻⁷⁴

Da sowohl Anticholinergika als auch Betamimetika tachycardisierend wirken, werden von diesen Wirkstoffgruppen auch kardiale Nebenwirkungen bei

dazu disponierten und älteren Patienten befürchtet. Das wurde in einer großen Fall-Kontroll-Studie für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in den ersten 6 Wochen nach Neuverordnung eines LAMA oder LABA bestätigt, wobei kein Unterschied zwischen LAMA und LABA festzustellen war.⁷⁵ In einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie wurden die Risiken für einen plötzlichen Herztod bei obstruktiven Lungenerkrankungen untersucht. Kombinierte bronchodilatatorische Therapien waren mit einem höheren Risiko assoziiert als Monotherapien.⁷⁶

Unter inhalativen Anticholinergika kann es zu Mundtrockenheit und bei entsprechend disponierten Patienten zu Blasenentleerungsstörungen und Augen-druckerhöhungen kommen.⁷⁷

Unter LABA ist mit Palpitationen, Tremor und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen zu rechnen.^{77,78} Diese Nebenwirkungen können die tolerierte Dosis im Einzelfall limitieren. Hypokaliämien oder Hyperglykämien scheinen bei COPD-Patienten (im Unterschied zu Asthmatikern) nicht gehäuft aufzutreten.

Weitere Medikamente

Die Rolle von **Theophyllin** in der Dauerbehandlung der COPD (und auch des Asthma bronchiale) ist rückläufig.⁷⁹ Aufgrund der geringen therapeutischen Breite, der Interaktionsrisiken und der im Vergleich zu den inhalativ anwendbaren Mitteln geringeren Wirksamkeit (Verbesserung von Lungenfunktion und Verhütung von Exazerbationen) wird dieser Wirkstoff in den aktuellen Leitlinien gar nicht mehr oder als Mittel der ferneren Wahl für Patienten mit besonders schwer beherrschbarer Symptomatik¹³ genannt. Nach Bayerischen DMP-Daten erscheint sogar eine Steigerung von Exazerbationen durch Theophyllin möglich.⁸⁰ Wegen additiver Nebenwirkungen sollte Theophyllin nicht zusammen mit Roflumilast verordnet werden.

Seit 2010 ist mit dem Phosphodiesterase-4-Hemmer **Roflumilast** ein weiteres Xanthinderivat für Patienten mit schwerer COPD (postbronchodilatatorisches FEV1 unter 50 Prozent des Sollwertes) und häufigen Exazerbationen in der Anamnese als Begleitbehandlung zur bronchodilatatorischen Therapie zugelassen. Bereits in den Zulassungsstudien fielen Probleme mit der gastrointestinalen Verträglichkeit auf. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Suizidalität und Vorhofflimmern.⁸¹ 2015 erschien eine Studie mit Roflumilast bei COPD-Patienten mit FEV1 \leq 50 % des Sollwertes, mindestens 2 Exazerbationen im vorangegangenen Jahr und standardgemäßer Begleitmedikation. Die Studienabbruchquote war in

den ersten 12 Wochen unter Roflumilast 12 Prozent, unter Placebo 5 Prozent.⁸² Es wurde eine Reduktion mittelgradiger und schwerer Exazerbationen berichtet, die nur bei Änderung der statistischen Auswertemethode gegenüber dem publizierten Studienplan Signifikanz erreichte.⁸³ Der Nutzen von Roflumilast in der Behandlung der COPD ist daher unzureichend belegt.

Orale Corticosteroide haben nur eine Indikation in der Therapie der akuten Exazerbation. In der Langzeittherapie der COPD sind sie kontraindiziert.^{5,11} Zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen sind eine dosisabhängige Muskelatrophie und das Risiko einer Steroidmyopathie zu berücksichtigen, die aufgrund einer Beteiligung der Atemmuskulatur zur Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz beitragen.³

Mucolytika haben keinen gesicherten Stellenwert in der Langzeitbehandlung der COPD. Ein aktualisiertes Cochrane Review zeigt, dass die vermutete Reduktion von Exazerbationen durch hochdosiertes N-Acetylcystein sich in neueren methodisch besser abgesicherten Studien nicht im gleichen Ausmaß reproduzieren ließ,⁸⁴ so dass die Qualität der Evidenz insgesamt als niedrig einzuschätzen ist.

Die vorbeugende Gabe von **Antibiotika** reduziert bei Patienten mit gehäuften Exazerbation das erneute Auftreten einer Exazerbation von 69 auf 54 Prozent.⁸⁵ Wegen des Risikos der Resistenzentwicklung wird diese Anwendung jedoch nicht empfohlen.¹¹

Impfungen

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission sind bei COPD die Impfungen gegen die saisonale Influenza und gegen Pneumokokkeninfektionen indiziert. Für die Influenza-Impfung liegen nach einem Cochrane Review Daten (allerdings von begrenzter Qualität) vor, die eine Reduzierung der

durch Influenza ausgelösten Exazerbationen wahrscheinlich machen.⁸⁶ Seit 2004 wurden hierzu keine neuen randomisierten Studien gefunden. Für die Pneumokokkenimpfung steht der Beleg eines Nutzens zur Senkung der Exazerbationsrate bei COPD-Patienten aus.^{12,87}

Weitere nicht-medikamentöse Therapien

In den fortgeschrittenen Stadien der COPD kann die Langzeitsauerstofftherapie (mindestens 15, optimal 20 Stunden/Tag⁶) eingesetzt werden. Sie ist bei einem durch wiederholte Messungen innerhalb von 3 Wochen unter optimierter medikamentöser Therapie bestätigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter 55 mm Hg angezeigt.⁸ Ein lebensverlängernder Effekt wurde vor über 30 Jahren nachgewiesen.⁸⁸ Bei Polyglobulie, sekundärem pulmonal arteriellem Hypertonus und Rechtsherzinsuffizienz ist sie bereits ab einem PaO₂ von 60 mm Hg indiziert.¹¹ Indikationen ohne sicheren Nutzen sind eine

Hypoxämie, die nur unter Belastung oder im Schlaf auftritt oder eine unter Sauerstoff verbesserte Belastbarkeit.^{89,90}

Nicht-invasive Beatmungstechniken, operative und endoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion sowie die Lungentransplantation sind den schwersten Verlaufsformen und fortgeschrittenen Stadien mit ventilatorischer Insuffizienz (CO₂-Retention) vorbehalten. Die Indikationsstellung gehört in die Hände von Spezialisten.

Behandlung der Exazerbationen

Bei akuten Exazerbationen muss die antiobstruktive Therapie mit dem Einsatz kurzwirksamer Betamimetika und Anticholinergika intensiviert werden.¹¹ Daneben werden Corticosteroide systemisch eingesetzt, in der Regel oral. Nach einem Cochrane Review ist die orale Verabreichung der parenteralen gleichwertig.⁹¹ 20 bis 40 mg Prednisolon pro Tag gelten als ausreichende Dosierung und 5 Tage als in der Regel ausreichende Behandlungsdauer.^{8,92,93} Theophyllin wird wegen unzureichender Wirksamkeit und hohem Nebenwirkungsrisiko in der Behandlung von Exazerbationen nicht mehr empfohlen.^{94,95}

Der Auslöser einer Exazerbation lässt sich selten eindeutig feststellen. Virale Infektionen spielen eine

wichtige Rolle. Häufig liegt eine Mischinfektion mit bakterieller Beteiligung vor. Die Erregerdiagnostik aus Sputum ist für die Therapieentscheidungen im Allgemeinen wenig hilfreich, da beim Bakterienachweis keine sichere Unterscheidung zwischen Besiedlung und Infektion möglich ist. Die Entscheidung über den Einsatz von Antibiotika muss sich in erster Linie an klinischen Kriterien orientieren. Der Nutzen der Antibiotika in der Behandlung von Exazerbationen ist für die schwereren Fälle belegt.⁹⁶ Das betrifft in erster Linie Patienten, die zusätzlich zur verstärkten Dyspnoe sowohl ein gesteigertes Sputumvolumen als auch Purulenz des Sputums angeben, sowie stationär behandlungsbedürftige Patienten.⁹⁶

Fazit für die Praxis

Bei der medikamentösen Behandlung der COPD kann nur in den Anfangsstadien Beschwerdefreiheit erwartet werden. Unabhängig von den eingesetzten Arzneimitteln ist im Verlauf mit einer fortschreitenden Einschränkung der Lungenfunktion zu rechnen, die nur durch die Aufgabe des Rauchens (bzw. die Beendigung anderweitiger Schadstoffexpositionen) abgebremst werden kann. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Steigerung der körperlichen Aktivität den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann.⁹⁷ Anstöße dazu kann eine pulmonale Rehabilitation geben.

Durch inhalative Bronchospasmolytika kann eine partielle subjektive Beschwerdelinderung und eine Reduzierung der Häufigkeit von Exazerbationen erreicht werden. Mittel der Wahl bei anhaltenden Symptomen sind derzeit langwirksame Bronchodilatoren. Die zusätzliche Verordnung eines kurzwirksamen Betamimetikums oder Anticholinergikums zur Linderung intermittierend zunehmender Dyspnoe ist bei entsprechend geschulten Patienten sinnvoll. Die korrekte Inhalationstechnik mit dem jeweiligen Applikationssystem sollte geschult und regelmäßig überprüft werden.

LABA und LAMA unterscheiden sich nicht in relevantem Ausmaß in ihrer Wirksamkeit. Für neuere Substanzen ist die Gleichwertigkeit zu Standardpräparaten unvollständig belegt. Die Auswahl zwischen einem LABA und einem LAMA sollte sich an der individuellen Disposition zu den speziellen Nebenwirkungen, an der subjektiven Beschwerdelinderung des Patienten, an lungenfunktionellen Auswirkungen und am Kostenaspekt orientieren. Ein Auslassversuch kann zur Klärung beitragen.

Von Kombinationen aus LABA und einem LAMA ist nur in Einzelfällen ein zusätzlicher Nutzen zu erwarten. Eine komplexe Therapie kann zu mangelhafter Adhärenz beitragen.⁹⁸ Vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen von COPD und Asthma sind ICS in Kombination mit Bronchodilatoren indiziert.¹⁷ Soll ein ohne klare Indikation verordnetes ICS wieder abgesetzt werden, so ist eine schrittweise Dosisreduktion unter intensivierter Beobachtung zu empfehlen.

Literaturangaben

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Todesursachenstatistik, Statistik der Gestorbenen, Todesursache, Sterbefälle. (2015).at <http://www.gbe-bund.de/glossar/Todesursachenstatistik.html>
2. Hering, T. & Andres, J. Die Klassifikationen GOLD I–IV vs. GOLD A–D in der Alltagsversorgung. Vergleichende Prüfung in Anwendung, Auswirkungen, Vor- und Nachteilen. *Pneumologie* (2015).
3. Köhler, D., Schönhofer, B. & Voshaar, T. *Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis, 2. Auflage*. (Thieme, Stuttgart: 2015).
4. White, P., Thornton, H., Pinnock, H., Georgopoulou, S. & Booth, H. P. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids - implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE* 8, e75221 (2013).
5. Abholz, H. et al. Nationale Versorgungsleitlinie COPD Langfassung Version 1.9, basierend auf der Fassung vom Februar 2006. (2012).at <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>
6. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. (2010).at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>
7. Qaseem, A. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 155, 179–191 (2011).
8. Vogelmeier, C. et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 61, e1 – e40 (2007).
9. Gillissen, A. Inhalative Kortikosteroide bei COPD. *Der Pneumologe* 12, 140–143 (2015).
10. Burkhardt, R. Dauerauftrag. CME-Fortbildung zum Thema: Arzneimitteltherapie der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 84 (1), 42–49 (2011).
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2016. (2017).at <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
12. Criner, G. J. et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society guideline. *Chest* 147, 894–942 (2015).
13. Kankaanranta, H. et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 116, 291–307 (2015).
14. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (M26). *Huisarts Wet* 58, 198–211 (2015).
15. Burkhardt, R. & Pankow, W. Diagnostik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. *Dtsch Arztebl International* 111, 834–846 (2014).
16. Criée, C.-P. et al. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 69, 147–164 (2015).
17. Global Initiative for Asthma. Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). (2015).at <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>
18. Salvi, S. S. & Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374, 733–743 (2009).
19. Donohue, J. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2, 111–124 (2005).
20. Glaab, T., Vogelmeier, C. & Buhl, R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res* 11, 79 (2010).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V. (2014).at <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/76>
22. Lee, P. & Fry, J. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med* 8, 84 (2010).
23. Anthonisen, N. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 272, 1497–1505 (1994).
24. Anthonisen, N. R. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality - a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 142, 233–239 (2005).
25. Jha, P. et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 368, 341–350 (2013).
26. Pirie, K., Peto, R., Reeves, G. K., Green, J. & Beral, V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 381, 133–141 (2013).
27. Andreas, S. et al. Tabakentwöhnung bei COPD. *AWMF-Leitlinie 020/005* (2014).at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-005.html>
28. McCarthy, B. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD003793 (2015).
29. Puhan, M. Pulmonale Rehabilitation. *Der Pneumologe* 12, 197–202 (2015).

30. Spruit, M. et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 188, e13–e64 (2013).
31. Hill, K., Vogiatzis, I. & Burtin, C. The importance of components of pulmonary rehabilitation, other than exercise training, in COPD. *Eur Respir Rev* 22, 405–413 (2013).
32. Jácome, C. I. O. & Marques, A. S. P. D. Pulmonary rehabilitation for mild chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Care* 59, 588–594 (2014).
33. Deesomchok, A. et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 7, 428–437 (2010).
34. Cooper, C. B. & Barjaktarevic, I. A new algorithm for the management of COPD. *Lancet Respir Med* 3, 266–268 (2015).
35. Kew, K. M., Mavergames, C. & Walters, J. A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010177 (2013).
36. Bateman, E. et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 16, 92 (2015).
37. Geake, J. B., Dabscheck, E. J., Wood-Baker, R. & Cates, C. J. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010139 (2015).
38. Anonymous. Olodaterol - another LABA for COPD. *Drug Ther Bull* 53, 42–45 (2015).
39. McGarvey, L. et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat® in patients with GOLD 2–4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD* 12, 484–493 (2015).
40. Karner, C., Chong, J. & Poole, P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD009285 (2014).
41. Vogelmeier, C. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 364, 1093–1103 (2011).
42. Decramer, M. L. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 1, 524–533 (2013).
43. Ni, H., Soe, Z. & Moe, S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010509 (2014).
44. Wise, N. M. New drugs: glycopyrronium bromide. *Australian Prescriber* 37, 64–71 (2014).
45. Karabis, A., Lindner, L., Mocarski, M., Huisman, E. & Greening, A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 8, 405 (2013).
46. Oba, Y. & Lone, N. A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis* 9, 3–15 (2015).
47. Kerwin, E. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 40, 1106–1114 (2012).
48. Wedzicha, J. A. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 1, 199–209 (2013).
49. Farne, H. A. & Cates, C. J. Long-acting beta 2 -agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta 2 -agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 10, CD008989 (2015).
50. Moitra, S., Bhome, A. & Brashier, B. Acclidinium bromide/ formoterol fixed-dose combination therapy for COPD: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 9, 1989–1999 (2015).
51. Rodrigo, G. J. & Neffen, H. A systematic review on the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of copd. *Chest* 148, 397–407 (2015).
52. Rodrigo, G. J. & Plaza, V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 146, 309–317 (2014).
53. ZuWallack, R., Allen, L., Hernandez, G., Ting, N. & Abrahams, R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9, 1133–1144 (2014).
54. Gossens, K. et al. Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (2015).at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-31-tiotropium/olodaterol-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6906.html>
55. Oba, Y., Sarva, S. T. & Dias, S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* (2015).doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206732

56. Buhl, R. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 70, 311–319 (2015).
57. Anonymous. Zusatznutzen von Glykopyrronium-Indacaterol-Inhalat (Ultibro Breezhaler)? *Arzneitelegramm* 45, 91 (2014).
58. Dekhuijzen, P. N. R. et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 107, 1817–1821 (2013).
59. Suissa, S. & Barnes, P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 34, 13–16 (2009).
60. Suissa, S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 842–846 (2006).
61. Spencer, S., Karner, C., Cates, C. & Evans, D. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 12, CD007033 (2011).
62. Nannini, L. J., Lasserson, T. J. & Poole, P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD006829 (2012).
63. Wouters, E. F. M. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 60, 480–487 (2005).
64. Magnussen, H. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 371, 1285–1294 (2014).
65. Ernst, P., Saad, N. & Suissa, S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 45, 525–537 (2015).
66. DiSantostefano, R., Li, H., Hinds, D., Galkin, D. & Rubin, D. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting β_2 agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a cluster analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9, 457–468 (2014).
67. Finney, L. et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2, 919–932 (2014).
68. Kew, K. M. & Seniukovich, A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010115 (2014).
69. Suissa, S., Patenaude, V., Lapi, F. & Ernst, P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 68, 1029–1036 (2013).
70. Suissa, S., Coulombe, J. & Ernst, P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in copd and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 148, 1177–1183 (2015).
71. Flynn, R., MacDonald, T., Hapca, A., MacKenzie, I. & Schembri, S. Quantifying the real life risk profile of inhaled corticosteroids in COPD by record linkage analysis. *Respir Res* 15, 141 (2014).
72. Battaglia, S., Cardillo, I., Lavorini, F., Spatafora, M. & Scichilone, N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging* 31, 787–796 (2014).
73. Dong, Y.-H. et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 145, 1286–1297 (2014).
74. Price, D., Yawn, B., Brusselle, G. & Rossi, A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 22, 92 (2012).
75. Gershon, A. et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 173, 1175–1185 (2013).
76. Warnier, M. J. et al. Increased risk of sudden cardiac arrest in obstructive pulmonary disease: a case-control study. *PLoS One* 8, e65638 (2013).
77. Hanania, N. A. Evaluating the safety of COPD medications: an evidence-based review. *Chest* 144, 1357–1367 (2013).
78. Decramer, M., Hanania, N., Lötvall, J. & Yawn, B. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 8, 53–64 (2013).
79. Lemmer, B. Bronchospasmolytika und Antiasthmatika. *Arzneiverordnungs-Report* 547–568 (2015).
80. Fexer, J. et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients. *Dtsch Arztebl International* 111, 293–300 (2014).
81. Oba, Y. & Lone, N. A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 7, 13–24 (2013).
82. Martinez, F. J. et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 385, 857–866 (2015).
83. Anonymous. Roflumilast (Daxas) bei COPD. *Arzneitelegramm* 46, 37 (2015).
84. Poole, P., Chong, J. & Cates, C. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 7, CD001287 (2015).
85. Herath, S. C. & Poole, P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochr Datab Syst Rev* CD009764 (2013).
86. Poole, P., Chacko, E., Wood-Baker, R. & Cates, C. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 1, CD002733 (2006).

87. Walters, J., Smith, S., Poole, P., Granger, R. & Wood-Baker, R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 11, CD001390 (2010).
88. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 317, 681–686 (1981).
89. Ameer, F., Carson, K. V., Usmani, Z. A. & Smith, B. J. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochr Datab Syst Rev* CD000238 (2014).
90. Koehler, U. et al. Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? *Pneumologie* 68, 193–198 (2014).
91. Walters, J. et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 9, CD001288 (2014).
92. Cheng, T. et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J* 7, 305–318 (2013).
93. Leuppi, J., Schuetz, P., Bingisser, R. & al, et Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 309, 2223–2231 (2013).
94. Aaron, S. D. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* 349, (2014).
95. Barr, R. G., Rowe, B. H. & Camargo, C. A. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 327, 643 (2003).
96. Puhan, M., Vollenweider, D., Latshang, T., Steurer, J. & Steurer-Stey, C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 8, 30 (2007).
97. Katajisto, M., Koskela, J., Lindqvist, A., Kilpeläinen, M. & Laitinen, T. Physical activity in COPD patients decreases short-acting bronchodilator use and the number of exacerbations. *Respir Med* 109, 1320–1325 (2015).
98. Laforest, L. et al. Correlates of adherence to respiratory drugs in COPD patients. *Prim Care Respir J* 19, 148–154 (2010).