

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

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

Aktualisierte Version 2018

Dr. med. Rainer Burkhardt
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg

Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt in Deutschland zu den wichtigen Volkskrankheiten und stand von 2010 bis 2014 auf Rang 5 der häufigsten Todesursachen. 2015 folgte sie trotz eines weiteren Anstiegs der COPD bedingten Todesfälle der Demenz auf Rang 6.¹ Einem weiteren Anstieg wirkt die abnehmende Prävalenz des Rauchens² 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 eine bessere Patientenschulung ermöglicht. Die stationäre und ambulante pneumologische Rehabilitation einschließlich des Lungensports werden zunehmend genutzt.

Zu häufig wird die COPD pharmakologisch übertherapiert.^{3,4} Insbesondere werden zu häufig Kombinationstherapien eingesetzt, ohne die Auswirkung der einzelnen Komponenten auf die individuelle Symptomatik zu prüfen und zu dokumentieren.

In den letzten Jahren wurden einige Wirkstoffe und Kombinationspräparate neu in die Therapie der COPD eingeführt. Der Stellenwert dieser Präparate wird in aktualisierten Leitlinien⁵⁻⁸ definiert. Der Einsatz der inhalativen Corticosteroide (ICS) bei der COPD soll auf Patienten mit gleichzeitig bestehendem Asthma oder häufigen Exazerbationen unter Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren reduziert werden.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 Leitlinien⁵⁻⁸ 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.¹² Die spirometrischen Kriterien werden durch die Einführung von neuen empirisch basierten statistischen Normbereichsgrenzen modifiziert.¹³ 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.

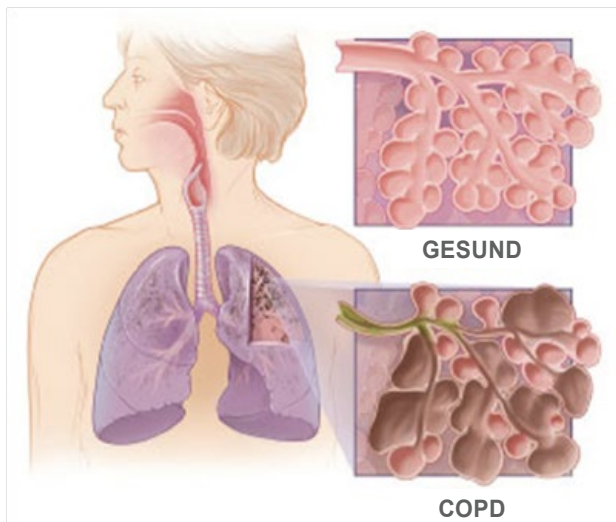


Abbildung 1:

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 Bronchospasmolysetest oder im Spontanverlauf vollständig reversibel, so handelt es sich eher um ein Asthma. Die bei postbronchodilatatorischer Messung nachgewiesene Atemwegsobstruktion gilt (unabhängig vom Ausmaß der Reversibilität) als zentrales diagnostisches 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. Anamnestic, klinische oder laborchemische Hinweise auf ein gleichzeitig bestehendes Asthma begründen im Einzelfall eine Orientierung an den Therapieempfehlungen für Asthma.¹⁴

Das inhalative Zigarettenrauchen gilt als Hauptursache der COPD. Weltweit spielen andere Umwelteinflüsse auch eine erhebliche Rolle, vor allem offene Feuerstellen in Wohnräumen und berufliche Schadstoffbelastungen.¹¹

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.¹⁶ 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.¹⁷ 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.¹⁸

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:

- Vermeidung/Reduktion von:
 - akuten und chronischen Krankheitsbeeinträchtigungen (z. B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen),
 - 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:

- Reduktion der COPD-bedingten Letalität,
- adäquate Behandlung der Komorbiditäten.“

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.²⁰ In der randomisierten und kontrollierten Lung Health Study an 5887 Rauchern mit einer symptomlosen Einschränkung der Lungenfunktion²¹ hatten die Teilnehmer des Raucherentwöhnungskurses (12 Gruppensitzungen, begleitende Nikotinersatzbehandlung) eine bessere Lungenfunktion und nach 14,5 Jahren eine um 15 Prozent reduzierte Mortalität.²² 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.²³ Ähnliches gilt nach Daten aus Großbritannien auch für Frauen.²⁴ Bezüglich der Strategien der Tabakentwöhnung wird auf die 2014 aktuali-

sierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. hingewiesen.²⁵

Bei den weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen ist an erster Stelle die pneumologische Rehabilitation zu nennen.^{26–28} 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.²⁹ Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Wirksamkeit einzelner Komponenten der Rehabilitationsmaßnahmen und des sinnvollen Einsatzes auch in weniger fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung³⁰ sowie der zur Aufrechterhaltung eines gesteigerten physischen Aktivitätsniveaus sinnvollen Maßnahmen.³¹

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.¹¹ Dabei sind langwirksame Bronchospasmolytika

	Handelsname	Wirkstoff(e)	Inhalator	Dosen pro Packung	Packungspreis	Tagesdosierung	Tagestherapienkosten	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	60,98 €	2x1	0,68 €	kein Bewertungsverfahren
	Forair DA u. a.	Formoterol	Dosier-aerosol	100	52,11 €	2x1	1,04 €	kein Bewertungsverfahren
	Foradil P	Formoterol	Pulver-Kapseln	180	83,67 €	2x1	0,93 €	kein Bewertungsverfahren
	Formoterol Generika	Formoterol	Pulver-Kapseln	3x60	61,87 €	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	122,50 €	2x1	1,36 €	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	122,50 €	2x1	1,36 €	
	Incruse	Umeclidinium	Pulver-Kapseln	3x30	117,91 €	1x1	1,31 €	21.7.2016: kein Beleg für einen Zusatznutzen
Fixkombinationen	Ultibro Breezhaler	Glycopyrronium + Indacaterol	Pulver-Kapseln	3x30	211,25 €	1x1	2,35 €	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	204,43 €	1x2	2,27 €	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 Tagestherapienkosten (Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.03.2018) und vereinfachte Darstellung der Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zur frühen Nutzenbewertung der seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffe/Kombinationen (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>)

Mittel der ersten Wahl. 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 muscarinic 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 Placebo 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 Placebo, allerdings mit niedrigem Evidenzgrad wegen inkonsistenter Ergebnisse.³⁵

Das Spektrum der für eine Monotherapie verfügbaren LABA wurde in den letzten Jahren um die beiden für eine einmal tägliche Inhalation vorgesehenen Wirkstoffe Indacaterol und Olodaterol erweitert. Für **Indacaterol** liegt bereits ein Cochrane Review vor.³⁶ Die Metaanalyse der 10 fast ausschließlich vom Hersteller finanzierten Studien zeigt ein im Mittel um 149 ml besseres FEV1 als unter Placebo und eine Verminderung der Zahl der Teilnehmer mit wenigstens einer (schweren oder mittelschwe-

ren) 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. Eine Metaanalyse von 17 Placebo kontrollierten Studien mit zusammen 13.169 Teilnehmern zur Sicherheit von Olodaterol zeigte einen (nicht signifikanten) Trend zu einer erhöhten Mortalität.³⁷ **Vilanterol** wird in Deutschland nur in Kombinationspräparaten vermarktet.

Eine Netzwerk-Metaanalyse zeigte 2017, dass alle genannten LABA im Vergleich zu Placebo das FEV1, die Dyspnoe und die Lebensqualität signifikant verbessern.³⁸ Obwohl nur ein Teil der ausgewerteten Studien Exazerbationen berichtet haben, zeigte sich unter Salmeterol und Indacaterol eine signifikante Abnahme der Exazerbationsrate. Die überwiegend indirekten Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffen zeigten die stärkste Verbesserung des FEV1 und der Dyspnoe durch Indacaterol. Die positive Auswirkung auf die Lebensqualität war für Olodaterol numerisch am stärksten.³⁸

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

In einem 2014 veröffentlichten Cochrane Review³⁹ 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 bei 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.

Mittlerweile sind drei weitere LAMA verfügbar: Acclidinium, Umeclidinium und Glycopyrronium. **Acclidinium** wird zweimal täglich inhaliert. Nach den Auswertungen des 2014 erschienenen Cochrane Reviews⁴² ist eine Überlegenheit von Acclidinium gegenüber Plazebo 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.⁴² Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat am 07.04.2016 nach der Vorlage neuer Daten für Erwachsene mit COPD-Schweregrad 3

(30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll) und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr aufgrund eines Vorteils bei den moderaten und schweren Exazerbationen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Acclidinium im Vergleich zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder Tiotropium oder einer Kombination beider festgestellt. Für weitere Patientengruppen des zugelassenen Indikationsgebietes wurde kein 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 (bei Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr) gefunden.

Glycopyrronium und Umeclidinium werden wie Tiotropium nur einmal täglich inhaliert. In den Zulassungsstudien mit Glycopyrronium wurde als primärer Endpunkt die Verbesserung des FEV1 im Vergleich zu Plazebo untersucht. Eine Nichtunterlegenheit von Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium in Bezug auf die Lebensqualität oder die Verhütung von Exazerbationen ist bisher nicht ausreichend belegt.⁴³

Ein Cochrane Review der Plazebo kontrollierten Studien mit **Umeclidinium**⁴⁴ fand eine Besserung der Lungenfunktion, der Symptome und der Lebensqualität sowie eine Verminderung der mittelschweren Exazerbationen.

In Netzwerkmetaanalysen wurde versucht, durch indirekte Vergleiche eine Gleichwertigkeit der verschiedenen LAMA zu belegen.^{45,46} Direkte Vergleiche zwischen einzelnen der neueren LAMA und Tiotropium in größeren Studien zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede.⁴⁷⁻⁵⁰ Auch ohne formale Nichtunterlegenheitstestung spricht viel für ein weitgehend übereinstimmendes Wirkprofil der 4 LAMA.

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 Tiotropium⁵¹ zeigte eine im Mittel geringe Verbesserung des FEV1 und der Lebens-

qualität unter der Kombination. Im Vergleich zu Tiotropium allein wurde die 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 einigen Jahren sind fixe Kombinationen aus LAMA und LABA verfügbar (Tabelle). Die vorliegenden Daten aus kontrollierten klinischen Studien zeigen im Wesentlichen additive Wirkungen auf den Lungenfunktionsparameter FEV1, die Dyspnoesymptomatik und die Lebensqualität im Vergleich zu den in der jeweiligen 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

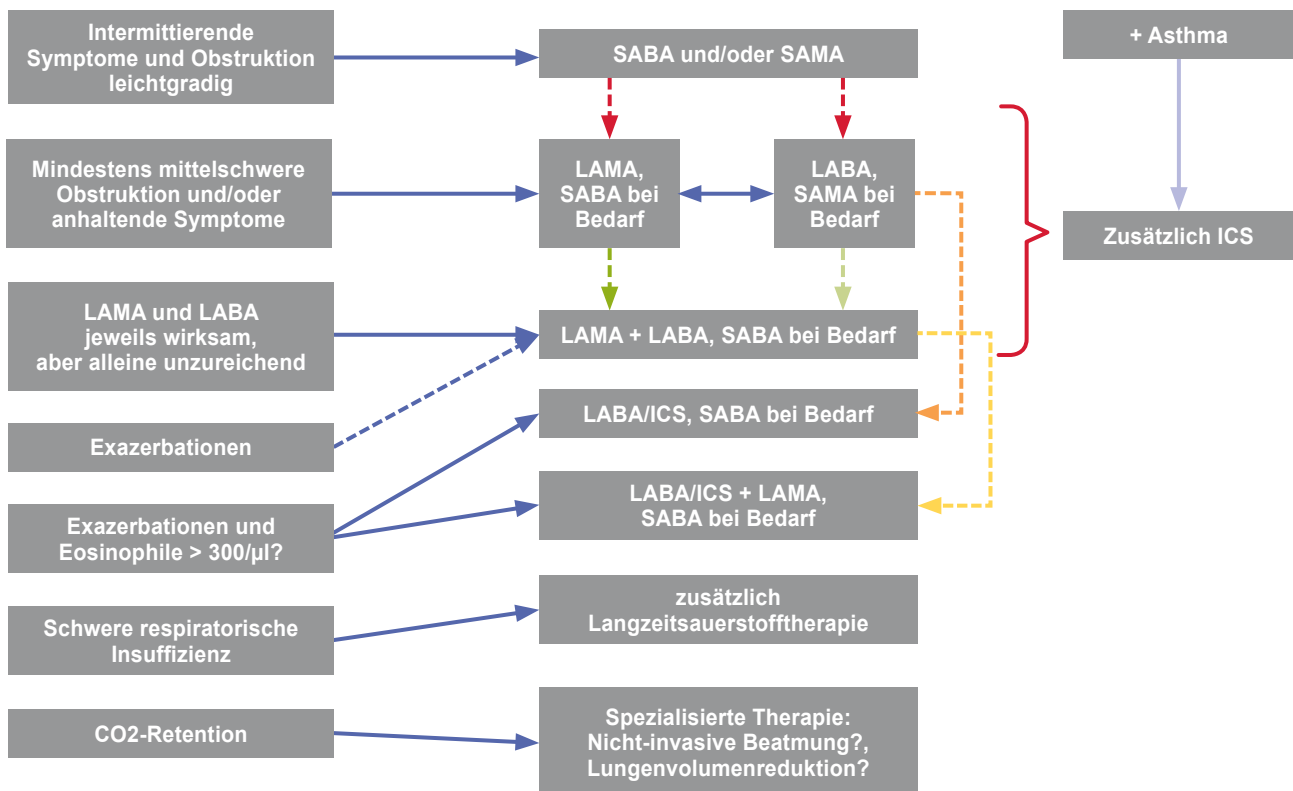


Abbildung 2: Vereinfachtes Flussdiagramm zur Therapie der COPD, angelehnt an Cooper und Barjaktarevic³⁴, ergänzt anhand aktueller Leitlinien^{6,7} sowie der aktuell diskutierten Bedeutung der Eosinophilie⁶³.

bestätigen.^{52–56} Die meisten Studien waren nicht darauf ausgelegt, den Einfluss auf die Exazerbationen zu erfassen. Mit der Fixkombination Olodaterol/Tiotropium waren schwere Exazerbationen bei Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr (alle 144 Teilnehmer dieser Gruppe erhielten in den vom IQWiG ausgewerteten Studien TONADO 1 und 2 parallel auch ein ICS), knapp signifikant häufiger als mit Tiotropium alleine (14 schwere Exazerbationen bei 76 Patienten versus 3 Ereignisse bei 68 Patienten).⁵⁷ Eine Netzwerkmetaanalyse der Studien mit fixen und freien Kombinationen aus LAMA und LABA fand keine signifikante Verminderung der schweren Exazerbationen durch die Kombinationen im Vergleich zu Placebo oder zu Monotherapien.⁵⁸

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 Subgruppenanalysen⁵⁹ stützen und von kritischen Pharmakologen nicht nachvollzogen werden können.⁶⁰ 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.⁵² Die Beeinflussung der Exazerbationsrate durch Inhalativa und die diesbezüglichen Unterschiede zwischen den Wirkstoffen werden häufig überschätzt.⁶¹ Das gilt besonders für die prognostisch relevanten schweren Exazerbationen. Die vergleichende Interpretation der Studienergebnisse wird durch unterschiedliche Definitionen der Exazerbationen (teilweise wurden Exazerbationen mit alleiniger antibiotischer Therapie nicht einbezogen) erschwert.⁶²

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. In der aktuellen spanischen Leitlinie wird unter Hinweis auf die bessere Datenlage für Tiotropium eine Bevorzugung der LAMA beim Fehlen von (relativen) Kontraindikationen empfohlen.⁶ Um eine Polypharmazie und zusätzliche Nebenwirkungsrisiken zu vermeiden, sollte im Einzelfall die Behandlung mit dem Präparat fortgeführt werden, mit welchem sich der größte subjektiv wahrnehmbare oder objektivierbare Nutzen gezeigt hat.⁶⁴ 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.⁶⁴

Inhalative Corticosteroide

Inhalative Corticosteroide (ICS) werden bei COPD trotz abnehmender Tendenz noch zu häufig verordnet.³ In Studien zur Monotherapie mit ICS waren die Ergebnisse zu den Exazerbationsraten durch Studienabbrucher zugunsten der ICS verfälscht.⁶⁵ Nach einschlägigen Cochrane Reviews sind ICS den LABA bezüglich der Vermeidung von Exazerbationen nicht überlegen⁶⁶ und reduzieren additiv zu LABA jedenfalls nicht die schweren Exazerbationen.⁶⁷

Häufig wurde eine Ausweitung der ICS-Verordnungen über die zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Indikationen hinaus konstatiert.⁶⁸ Gleichzeitig wurden Zweifel an der Sicherheit des Absetzens von ICS geäußert.⁶⁹ Diese Zweifel wurden 2014 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.⁷⁰ Es kam nicht zu vermehrten Exazerbationen. 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 In weniger fortgeschrittenen Stadien (Schwergrad 2 nach GOLD, 1 Jahr ohne Exazerbation) ist auch ein abruptes Absetzen problemlos möglich.⁷¹ Aktuell wird aufgrund von Subgruppenanalysen großer Studien^{72,73} diskutiert, dass ICS möglicherweise nur bei Patienten mit einer eosinophilen bronchialen Entzündungskomponente helfen, Exazerbationen zu vermeiden.^{63,74} Hilfsweise wird der Wert der Eosinophilen im Differentialblutbild herangezogen. Bei wiederholt bestimmten Werten unter 150–300/µl oder 2 % (nicht während oraler Corticosteroidbehandlung bestimmt) ist ein Nutzen der ICS mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen und ein Absetzen kann erwogen werden. Diese Strategie wurde bisher nicht in kontrollierten Studien überprüft und ist kein Bestandteil der Leitlinien.

Unbestritten ist die positive Bilanz von Nutzen und Risiken der ICS bei COPD-Patienten mit einer asthmatischen Komponente.⁷⁵ Zulassungskonform ist der Einsatz von ICS in Kombination mit einem LABA für Patienten mit einer COPD mit FEV1 <50 % des Sollwertes und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen (Fachinformation von Inuvair®, bei Symbicort® ist der FEV1-Grenzwert 70 %, bei Viani® 60 %).

Seit kurzem sind auch fixe Dreifachkombinationen aus LABA, LAMA und ICS verfügbar. Die Kombination aus Beclomethason, Glycopyrronium und Formoterol wird zweimal täglich angewandt. Sie reduzierte bei Patienten mit FEV1 <50 % des Sollwertes, deutlicher Symptomatik (CAT ≥ 10) und mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr die Rate der mittelschweren und schweren Exazerbationen knapp signifikant im Vergleich zu der Fixkombination aus Glycopyrronium und Indacaterol.⁷⁶ 65 % der Teilnehmer hatten eine ICS beinhaltende Vortherapie. Eine klinisch relevante Besserung von FEV1 und Lebensqualität im Vergleich mit dem Ende der zweiwöchigen Vorlaufphase, während der alle Teilnehmer mit der Fixkombination aus Glycopyrronium und Indacaterol ohne ICS behandelt wurden, wurde bei 3–5 % der Patienten beobachtet. Die Kombination aus Fluticason, Umeclidinium und Vilanterol muss nur einmal täglich inhaliert werden. Sie wurde in der noch nicht publizierten IMPACT-Studie (NCT02164513) mit der entsprechenden Zweierkombination Umeclidinium/Vilanterol verglichen. Die Indikationsstellung für das ICS ist unabhängig von der Verfügbarkeit von Dreifachkombinationen kritisch zu sehen.

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.^{77–79} Das Risiko geht nach dem Absetzen zurück.⁸⁰

Als weitere potentielle Nebenwirkung der ICS ist ein Beitrag zur Entwicklung einer Katarakt zu beachten.⁸¹ 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.^{81–85}

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.⁸⁶ In einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie wurden die Risiken für einen plötzlichen Herztod bei obstruktiven Lungenerkrankungen (188 Fälle) untersucht. SABA und kombinierte bronchodilatatorische Therapien waren mit einem höheren Risiko assoziiert als Monotherapien.⁸⁷ Eine Netzwerkmetaanalyse der in kontrollierten Studien von LABA/LAMA-Fixkombinationen beobachteten kardiovaskulären Nebenwirkungen fand weder signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Monotherapie-Armen noch zwischen den verschiedenen Fixkombinationen. Für Vorhofflimmern, Herzinfarkte und koronare Ereignisse fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zu den Placebo-Armen.⁸⁸

Unter inhalativen Anticholinergika kann es zu Mundtrockenheit und bei entsprechend disponierten Patienten zu Blasenentleerungsstörungen und Augen-druckerhöhungen kommen.⁸⁹

Unter LABA ist mit Palpitationen, Tremor und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen zu rechnen.^{89,90} Diese Nebenwirkungen können die tolerierte Dosis im Einzelfall limitieren. Hypokaliämien oder Hyperglykämien scheinen bei COPD-Patienten (im Unterschied zu Asthmatikern) nicht gehäuft aufzutreten. In der SUMMIT-Studie wurden 7778 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko im Median 1,8 Jahre mit niedrigdosiertem Vilanterol (mit oder ohne Fluticason) behandelt. Es kam nicht zu vermehrten kardialen Ereignissen.⁹¹

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 Koordinationsleistung, aber eine höhere inspirato-

rische Flussrate als Dosieraerosole. Eine Alternative für Patienten mit Koordinationsproblemen und niedrigem Inspirationsfluss ist die Anwendung eines atmungsgetriggerten Dosieraerosols oder eines Dosieraerosols mit einem Spacer, in den die Dosis vor der Inhalation gesprüht wird.⁹² Hilfreich für die Patientenschulung sind kurze Videos der Deutschen Atemwegsliga (https://www.atemwegsliga.de/informationmaterial_videos.html) und wirkstofffreie Demonstrationsmuster. Ein Wechsel des Inhalationssystems aufgrund von Arzneimittelrabattverträgen wäre kontraproduktiv.⁹³

Weitere Medikamente

Die Rolle von **Theophyllin** in der Dauerbehandlung der COPD (und auch des Asthma bronchiale) ist rückläufig.⁹⁴ 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 Symptomatik⁷ genannt. Nach Bayerischen DMP-Daten erscheint sogar eine Steigerung von Exazerbationen durch Theophyllin möglich.⁹⁵ 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), der Symptomatik einer chronischen Bronchitis 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.⁹⁶ 2015 erschien eine Studie mit Roflumilast bei COPD-Patienten mit FEV₁ ≤ 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.⁹⁷ Es wurde eine Reduktion mittelgradiger und schwerer Exazerbationen berichtet, die nur bei Änderung der statistischen Auswertemethode gegenüber dem publizierten Studienplan Signifikanz erreichte.⁹⁸ Der Stellenwert von Roflumilast in der Behandlung der COPD ist daher nachgeordnet.

Orale Corticosteroide haben nur eine Indikation in der Therapie der akuten Exazerbation. In der Langzeittherapie der COPD sind sie kontraindiziert.^{7,11} Zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen sind eine dosisabhängige Muskelatrophie und das Risiko einer Steroidmyopathie zu berücksichtigen, die aufgrund einer Beteiligung der Atemmuskulatur zur Verschlechterung einer respiratorischen Insuffizienz beitragen kann.⁹⁹

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,¹⁰⁰ 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.¹⁰¹ Wegen des Risikos der Resistenzentwicklung, anderer Nebenwirkungen und fehlender Langzeitdaten (> Jahr) wird diese Anwendung jedoch nicht empfohlen.⁷

Impfungen

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission sind bei COPD die Impfungen gegen die saisonale Influenza (jährlich) und gegen Pneumokokkeninfektionen (Wiederholung frühestens nach 6 Jahren) 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.¹⁰² Seit 2004 wurden hierzu

keine neuen randomisierten Studien gefunden. Neuere Beobachtungsstudien bestätigen jedoch den Nutzen der Influenza-Impfung für COPD Patienten.¹⁰³ Für die Pneumokokkenimpfung findet ein 2017 aktualisiertes Cochrane-Review aufgrund zusätzlicher Studien mit der 23-valenten Polysaccharid-Vakzine Belege für eine Senkung der Exazerbationsrate bei COPD-Patienten.¹⁰⁴

Weitere nicht-medikamentöse Therapien

In den fortgeschrittenen Stadien der COPD kann die Langzeitsauerstofftherapie (mindestens 16 Stunden/Tag unter Einschluss von Phasen mit körperlicher Belastung¹⁰⁵) 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.⁷ Ein lebensverlängernder Effekt wurde vor über 30 Jahren nachgewiesen.¹⁰⁶ Bei Polyglobulie, sekundärem pulmonal arteriellem Hypertonus und Rechtsherzinsuffizienz ist sie bereits ab einem PaO₂ von 60 mm Hg indiziert.⁷ Indikationen ohne gesicherte Auswirkung auf den Krankheitsverlauf sind eine Hypoxämie, die nur un-

ter Belastung oder im Schlaf auftritt oder eine unter Sauerstoff verbesserte Belastbarkeit.¹⁰⁵ Bei mäßiggradiger Hypoxämie in Ruhe oder unter Belastung reduziert eine Langzeitsauerstofftherapie nicht die Mortalität oder die Krankenhausaufnahmen.¹⁰⁷

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.¹⁰⁸ 20 bis 40 mg Prednisolon pro Tag gelten als ausreichende Dosierung und 5 Tage als in der Regel ausreichende Behandlungsdauer.^{7,109,110} Theophyllin wird wegen unzureichender Wirksamkeit und hohem Nebenwirkungsrisiko in der Behandlung von Exazerbationen nicht mehr empfohlen.^{111,112}

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.⁷ Das betrifft in erster Linie Patienten, die zusätzlich zur verstärkten Dyspnoe sowohl ein gesteigertes Sputumvolumen als auch Purulenz des Sputums angeben, möglicherweise auch beatmungsbedürftige Patienten.⁷

Fazit für die Praxis

Bei der medikamentösen Behandlung der COPD kann nur in den Anfangsstadien Beschwerdefreiheit erwartet werden. Therapieziele sollten realistisch definiert werden.¹¹³ 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.¹¹⁴ 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. Die maximale in der spirometrischen Kontrolle belegbare Bronchodilatation geht nicht immer mit der optimalen Symptomkontrolle einher. Eine komplexe Therapie kann zu mangelhafter Adhärenz beitragen.¹¹⁵ Vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen von COPD und Asthma sind ICS in Kombination mit Bronchodilatoren indiziert.¹⁴ Soll ein ohne klare Indikation verordnetes ICS wieder abgesetzt werden, so ist bei schwergradiger Obstruktion eine schrittweise Dosisreduktion unter intensivierter Beobachtung zu empfehlen.

Literaturangaben

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitliche Lage > Sterblichkeit > Mortalität und Todesursachen > Tabelle: Sterbefälle, Sterbeziffer, Ränge, Anteile der häufigsten Todesursachen (ab 1998). (2018).at <<http://www.gbe-bund.de/glossar/Todesursachenstatistik.html>>
2. Zeiher, J., Kuntz, B. & Lange, C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monitoring* 2, 59–65 (2017).
3. Chalmers, J., Tebboth, A., Gayle, A., Ternouth, A. & Ramscar, N. Determinants of initial inhaled corticosteroid use in patients with GOLD A/B COPD: a retrospective study of UK general practice. *NPJ Prim Care Respir Med* 27, 43 (2017).
4. 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).
5. Aisanov, Z. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13, 183–187 (2018).
6. Miravittles, M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesE-POC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 53, 324–335 (2017).
7. Vogelmeier, C. et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). AWMF Registernummer 020 - 006 (2018).at <<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html>>
8. Zysman, M. et al. Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir* 33, 911–936 (2017).
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. Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (2018 Report). (2018).at <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf>
12. Burkhardt, R. & Pankow, W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl International* 111, 834–846 (2014).
13. 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).
14. Asthma, Global Initiative for Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). (2017).at <<http://ginasthma.org/download/824/>>
15. Salvi, S. S. & Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374, 733–743 (2009).
16. Donohue, J. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2, 111–124 (2005).
17. 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).
18. Glaab, T., Vogelmeier, C. & Buhl, R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res* 11, 79 (2010).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an Strukturierte Behandlungsprogramme nach §137f Abs. 2 SGB V. (2017).at <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1474/DMP-ARL_2017-10-19_iK-2017-11-18.pdf>
20. Lee, P. & Fry, J. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med* 8, 84 (2010).
21. 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).
22. 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).
23. 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).
24. 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).
25. Andreas, S. et al. Tabakentwöhnung bei COPD. AWMF-Leitlinie 020/005 (2014).at <<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-005.html>>
26. Gloeckl, R., Schneeberger, T., Jarosch, I. & Kenn, K. Rehabilitation und Trainingstherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *Dtsch Arztebl Int* 115, 117–123 (2018).
27. McCarthy, B. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD003793 (2015).
28. Puhan, M. A., Gimeno-Santos, E., Cates, C. J. & Troosters, T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 12, CD005305 (2016).

29. 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).
30. 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).
31. Spruit, M. A., Pitta, F., McAuley, E., ZuWallack, R. L. & Linda Nici, and Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 92, 924–933 (2015).
32. Deesomchok, A. et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 7, 428–437 (2010).
33. Aaron, S. D. Reaching for the Holy Grail of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes. Can Medications Modify Lung Function Decline? *Am J Respir Crit Care Med* 197, 2–4 (2018).
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. 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).
37. Lee, H. W., Kim, H. & Lee, C. The impact of olodaterol on the risk of mortality and serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 83, 1166–1175 (2017).
38. Donohue, J. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12, 367–381 (2017).
39. Karner, C., Chong, J. & Poole, P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD009285 (2014).
40. Vogelmeier, C. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 364, 1093–1103 (2011).
41. 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).
42. Ni, H., Soe, Z. & Moe, S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010509 (2014).
43. Wise, N. M. New drugs: glycopyrronium bromide. *Australian Prescriber* 37, 64–71 (2014).
44. Ni, H., Htet, A. & Moe, S. Umeclidinium bromide versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochr Datab Syst Rev* 6, CD011897 (2017).
45. Ismaila, A., Huisman, E., Puneekar, Y. & Karabis, A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, 2495–2517 (2015).
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. Decramer, M. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2, 472–486 (2014).
48. Feldman, G. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11, 719–730 (2016).
49. 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).
50. 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).
51. 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).
52. Burkhardt, R. & Pankow, W. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) - Rationale Diagnostik und Therapie. *Pneumologie* 70, 533–545 (2016).
53. 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).
54. 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).
55. 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).

56. 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).
57. Gossens, K. et al. Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (2015).at <<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-31-tiotropium/olodaterol-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6906.html>>
58. 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* 71, 15–25 (2016).
59. 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).
60. Anonymous. Zusatznutzen von Glykopyrronium-Indacaterol-Inhalat (Ultibro Breezhaler)? *Arzneitelegamm* 45, 91 (2014).
61. Köhler, D. & Dellweg, D. Die überschätzte Beeinflussung der Exazerbationsrate bei COPD durch Inhalativa (LABA, LAMA, ICS). *Pneumologie* 72, 132–137 (2018).
62. Vestbo, J. & Woodcock, A. Clinical trial research in focus: time to reflect on the design of exacerbation trials in COPD. *Lancet Respir Med* 5, 466–468 (2017).
63. Chalmers, J. D. POINT: Should an Attempt Be Made to Withdraw Inhaled Corticosteroids in All Patients With Stable GOLD 3 (30% \leq FEV1 < 50% Predicted) COPD? Yes. *Chest* (2018).doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.029>
64. Thomas, M., Halpin, D. & Miravittles, M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12, 2291–2305 (2017).
65. Suissa, S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 842–846 (2006).
66. 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).
67. 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).
68. 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).
69. 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).
70. Magnussen, H. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 371, 1285–1294 (2014).
71. Rossi, A. et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 44, 1548–1556 (2014).
72. Vestbo, J. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 389, 1919–1929 (2017).
73. Watz, H. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 4, 390–398 (2016).
74. Pavord, I. D. COUNTERPOINT: Should an Attempt Be Made to Withdraw Inhaled Corticosteroids in All Patients With Stable GOLD 3 (30% \leq FEV1 < 50% Predicted) COPD? No. *Chest* (2018).doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.030>
75. Ernst, P., Saad, N. & Suissa, S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 45, 525–537 (2015).
76. Papi, A. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 391, 1076–1084 (2018).
77. 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).
78. Finney, L. et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2, 919–932 (2014).
79. Kew, K. M. & Seniukovich, A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* CD010115 (2014).
80. Suissa, S., Coulombe, J. & Ernst, P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in copd and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 148, 1177–1183 (2015).
81. 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).

82. Battaglia, S., Cardillo, I., Lavorini, F., Spatafora, M. & Scichilone, N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging* 31, 787–796 (2014).
83. 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).
84. Gonzalez, A. V., Coulombe, J., Ernst, P. & Suissa, S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest* 153, 321–328 (2018).
85. 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 (2013).
86. 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).
87. Warnier, M. J. et al. Increased risk of sudden cardiac arrest in obstructive pulmonary disease: a case-control study. *PLoS One* 8, e65638 (2013).
88. Rogliani, P., Matera, M., Ora, J., Cazzola, M. & L, C. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12, 3469–3485 (2017).
89. Hanania, N. A. Evaluating the safety of COPD medications: an evidence-based review. *Chest* 144, 1357–1367 (2013).
90. 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).
91. Vestbo, J. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1817–1826 (2016).
92. 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).
93. Hering, T., Andres, J., C.Mohrlang, Redeker, M. & Schwarz, E. Aut-idem-Regelung und Inhalatorauswahl bei inhalativer Therapie in pneumologischen und hausärztlichen Praxen unter Alltagsbedingungen – Einschätzung und Umsetzung durch Pneumologen und Hausärzte. *Pneumologie* 72, 197–206 (2018).
94. Lemmer, B. Bronchospasmolytika und Antiasthmatica. *Arzneiverordnungs-Report 2017, Hrsg. U. Schwabe et al., Springer-Verlag Berlin* 403–416 (2017).
95. Fexer, J. et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients. *Dtsch Arztebl International* 111, 293–300 (2014).
96. 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).
97. 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).
98. Anonymous. Roflumilast (Daxas) bei COPD. *Arzneitelegramm* 46, 37 (2015).
99. Köhler, D., Schönhofer, B. & Voshaar, T. *Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis, 2. Auflage.* (Thieme, Stuttgart: 2015).
100. 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).
101. Herath, S. C. & Poole, P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochr Datab Syst Rev* CD009764 (2013).
102. 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).
103. Bekkat-Berkani, R. et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulmonary Medicine* 17, 79 (2017).
104. Walters, J. A., Tang, J. N. Q., Poole, P. & Wood-Baker, R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD001390 (2017).
105. Koehler, U. et al. Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? *Pneumologie* 68, 193–198 (2014).
106. 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).
107. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 375, 1617–1627 (2016).
108. Walters, J. et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 9, CD001288 (2014).
109. 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).
110. Leuppi, J. et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 309, 2223–2231 (2013).

111. Aaron, S. D. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* 349, (2014).
112. 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).
113. Miravittles, M. et al. Evaluation of criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med* 136, 8–14 (2018).
114. 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).
115. Laforest, L. et al. Correlates of adherence to respiratory drugs in COPD patients. *Prim Care Respir J* 19, 148–154 (2010).