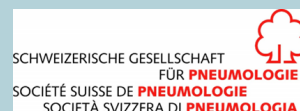


S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD 2026

*unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.*



**Leitlinienkoordination und
wissenschaftliche Leitung:**
Prof. Dr. med. Kathrin Kahnert
Prof. Dr. med. Henrik Watz



S2k-Leitlinie zur Fachärztlichen Diagnostik und Therapie der COPD 2026

Diagnosis and treatment of COPD: A guideline for respiratory specialists 2026

Kathrin Kahnert, Mustafa Abdo, Peter Alter, Thomas Bahmer, Folke Brinkmann, Andrés de Roux, Michael Dreher, Stephan Eggeling, Rainer Glöckl, Daniela Gompelmann, Christian Geßner, Timm Greulich, Ralf-Harto Hübner, Christoph Jaschke, Rudolf A. Jörres, Nikolaus Kneidinger, Rembert Koczulla, Michael Köhler, Thomas Kraus, Christopher Lambers, Jörg D. Leuppi, Marek Lommatzsch, Thomas Melzer, Dennis Nowak, Jessica Rademacher, Matthias Raspe, Tessa Schneeberger, Bernd Schucher, Christian Taube, Frederik Trinkmann, Franziska Trudzinski, Jens Vogel-Claussen, Paul von Bötticher, Benjamin Waschki, Heinrich Worth, Henrik Watz

der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
(federführende Fachgesellschaft)

und

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e.V. (DGT),

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM),

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI),

Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BdP),

Deutsche Atemwegsliga e.V.,

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW),

Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung und Intensivversorgung e.V. (DIGAB),

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie und bildgeführte Therapie e.V. (DRG),

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP),

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP),

Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie (SGP),

Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB)

Leitlinienkoordination und wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Kathrin Kahnert

MediCenterGermering, Germering

Medizinische Klinik und Poliklinik V (Pneumologie), Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU), München

Prof. Dr. med. Henrik Watz

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik III, Campus Lübeck, Lübeck, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Federführende Fachgesellschaft

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) ist die federführende Fachgesellschaft.

Kontakt: Stefanie Wustrack, DGP-Leitliniensekretariat, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin, leitlinien@pneumologie.de

Zitierweise

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Titel der Leitlinie: S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) 2026

Auflage/Version Datum: Auflage Februar 2026 / Version 5.1

AWMF Register: Nr. 020 – 006

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-006#anmeldung>

Zugriff am:

Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatstragende

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (Federführende Fachgesellschaft)	Prof. Dr. med. Kathrin Kahnert <i>(Koordination und wissenschaftliche Leitung)</i> MediCenter Germering, Germering Medizinische Klinik und Poliklinik V (Pneumologie), Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU), München Prof. Dr. med. Henrik Watz <i>(Koordination und wissenschaftliche Leitung)</i> Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) PD Dr. med. Mustafa Abdo Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Prof. Dr. med. Peter Alter Klinik für Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Klinik für Innere Medizin, Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg Prof. Dr. med. Thomas Bahmer Hamburger Lungenpraxis, Hamburg Hauptamtlicher Generalsekretär Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin Univ.-Prof. Dr. med. Michael Dreher Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Medizinische Klinik V), Universitätsklinikum Aachen, Aachen

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
	Dr. Rainer Glöckl Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee Univ.-Prof. Dr. med. Daniela Gompelmann Medizinische Universität Wien Abteilungsleitung, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien PD Dr. med. Ralf-Harto Hübner Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin mit dem Arbeitsbereich Schlafmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Nikolaus Kneidinger Klinische Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Lung Research Cluster, Medizinische Universität Graz, Graz Prof. Dr. med. Rembert Koczulla Philipps-Universität Marburg, Pneumo- logische Rehabilitation, Marburg Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee Dr. med. Thomas Melzer, M.B.A. Air Liquide S.A./ VitalAire GmbH, Norderstedt b. Hamburg Medizinische Klinik und Poliklinik V (Pneumologie), LMU Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU), München Prof. Dr. med. Jessica Rademacher Pneumologie Süderelbe, Hamburg Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
	PD Dr. med. Matthias Raspe Fächerverbund für Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin Dr. Tessa Schneeberger Philipps-Universität Marburg, Pneumologische Rehabilitation, Marburg Fachzentrum für Pneumologie, Schoen Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee Pneumo Factory UG, Schönau am Königssee Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Prof. Dr. med. Franziska Trudzinski Pneumologie und Beatmungsmedizin Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg PD Dr. med. Benjamin Waschki Klinik für Pneumologie, Infektiologie und Onkologie, Klinikum Itzehoe, Itzehoe LungenClinic Grosshansdorf, Großhansdorf Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Airway Research Center North, Großhansdorf Epidemiologisches Studienzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)	Prof. Dr. med. Folke Brinkmann Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e.V. (DGT)	Dr. med. Stephan Eggeling Klinik für Thoraxchirurgie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
	Vivantes Emphysemzentrum, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)	Prof. Dr. med. Dennis Nowak Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU), München Stellv.: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kraus Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI)	Prof. Dr. med. Christian Taube Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH, Essen Stellv.: Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch Klinik und Poliklinik für Pneumologie, Allergologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BdP)	PD Dr. med. Christian Geßner Pneumologische Praxis mit pneumologischer Onkologie, Leipzig Prof. Dr. med. Timm Greulich PneumoPraxis Marburg, Pneumologische Praxis Prof. Dr. med. Timm Greulich, Marburg Klinik für Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Klinik für Innere Medizin, Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg Stellv.: Dr. med. Andrés de Roux Pneumologische Praxis am Schloss Charlottenburg, Berlin

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)	Prof. Dr. med. Rembert Koczulla Philipps-Universität Marburg, Pneumologische Rehabilitation, Marburg Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schöna am Königssee
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	Prim. PD Dr. Christopher Lambers Abteilung für Pneumologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz Stellv.: Ass. Dr. Paul von Bötticher Abteilung für Pneumologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz
Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie (SGP)	Prof. Dr. med. Jörg D. Leuppi Medizinische Fakultät Universität Basel Universitäres Institut Innere Medizin, Kantonsspital Baselland, Liestal
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung und Intensivversorgung e.V. (DIGAB)	Dr. med. Bernd Schucher LungenClinic Grosshansdorf, Grosshansdorf Stellv.: Christoph Jaschke Deutsche Fachpflege Holding GmbH
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen Klinik für Radiologie Charité Universitätsmedizin Berlin
Deutsche Atemwegsliga e.V.	PD Dr. Rudolf A. Jörres Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU), München Prof. Dr. med. Heinrich Worth Praxis Dres. Herrmann/Kellermann, Facharztforum Fürth, Fürth Stellv.: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Dreher

Fachgesellschaften / Organisationen	Mandatstragende
	Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Medizinische Klinik V), Universitätsklinikum Aachen, Aachen
Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB)	Dr. med. Michael Köhler Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V., Mönchengladbach

Inhaltsverzeichnis

Übersicht: Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	12
Kurzüberblick – was gibt es Neues?	27
1. Definition und Epidemiologie	29
1.1. Definition der COPD	29
2. Diagnostik und Monitoring	32
2.1. Anamnese und Identifikation von Risikofaktoren	32
2.1.1. Anamnese	32
2.1.2. Ätiopathogenese der COPD: Klassifikation und Relevanz für Prävention und Management	33
2.1.3. Arbeitsmedizinische Aspekte	35
2.2. Apparative Diagnostik	36
2.2.1. Spirometrie/Bodyplethysmographie/Diffusionskapazität	37
2.2.2. Weitere apparative Diagnostik	40
2.2.3. Thorakale Bildgebung	46
2.2.3.1. Stellenwert der Computertomographie des Thorax bei COPD	46
2.2.3.1.1. Lungenemphysem	47
2.2.3.1.2. Bronchiektasen	47
2.2.3.1.3. CT zur Diagnose und Früherkennung einer COPD	47
2.2.3.1.4. CT zur Planung von Lungenvolumenreduktion (LVR)	47
2.2.3.1.5. Erfassung von Komorbiditäten	48
2.2.3.1.6. Lungenkrebs-Screening	48
2.2.3.2. Röntgendiagnostik bei COPD	49
2.2.4. Alpha-1-Antitrypsinmangel	50
2.3. Schweregradeinteilung der COPD	51
2.3.1. Symptomerfassung	51
2.3.2. Erfassung von Exazerbationen	52
2.3.3. Schweregradeinteilung der COPD	52
3. Therapie	55
3.1. Therapieziele der COPD	55
3.2. Nicht-medikamentöse Therapie	56
3.2.1. Tabakentwöhnung	56
3.2.1.1. Allgemeine Empfehlung zum Rauchstopp, Anamnese und Beratung	56
3.2.1.2. Behandlung der Tabakabhängigkeit	58

3.2.1.3. Stellenwert der E-Zigarette in der Behandlung der Tabakentwöhnung	59
3.2.1.4. Strukturelle Voraussetzungen für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung	61
3.2.2. Körperliches Training	62
3.2.3. Trainingsangebote/ Sportarten	63
3.2.4. Häusliches Training, Ergänzung DIGA	64
3.2.5. Atemphysiotherapie	66
3.2.6. Schulungen	67
3.2.7. Ernährungsberatung/Ergotherapie/Hilfsmittel	68
3.2.8. Atmungsunterstützende Therapie bei COPD	70
3.2.9. Langzeitsauerstofftherapie	71
3.2.10. Indikationen für medizinische Rehabilitation	71
3.3. Medikamentöse Therapie	74
3.3.1. Die medikamentöse Therapie der COPD	74
3.3.2. Bedarfstherapie	74
3.3.3. Medikamentöse Dauertherapie	75
3.3.4. Biologika bei COPD	90
3.3.4.1. Spezifische anti-inflammatorische Therapie-Strategien	90
3.3.4.2. Gegen Typ-2-Inflammation gerichtet Biologika	91
3.4. Inhalationssysteme: Auswahl, Anwendung, Training und Adhärenz	92
3.5. Impfschutz	97
3.6. Therapie des Alpha-1-Antitrypsinmangels	100
4. Pulmonale und extra-pulmonale Komorbiditäten	102
4.1. Pulmonale Komorbiditäten	102
4.1.1. Lungenkarzinom	102
4.1.2. Bronchiektasen	103
4.1.3. Asthma bronchiale als Komorbidität und Differentialdiagnose	105
4.1.4. Interstitielle Lungengerüstveränderungen	107
4.1.5. Pulmonale Hypertonie	108
4.2. Extra-pulmonale Komorbiditäten	109
4.2.1. Kardiovaskuläre Komorbiditäten	109
4.2.2. Metabolisches Syndrom	110
4.2.3. Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie	111
4.2.4. Psychiatrische und neurologische Erkrankungen	111
4.2.5. Osteoporose	112

4.2.6.	Schlafapnoe	113
5.	Behandlungsoptionen bei Endstage-COPD	114
5.1.	Lungenvolumenreduktion	114
5.1.1.	Bronchoskopische Verfahren	116
5.1.2.	Chirurgische Verfahren	117
5.1.3.	Nachkontrollen	118
5.2.	Lungentransplantation	119
6.	Akute COPD-Exazerbation und deren Management	120
6.1.	Definition	120
6.2.	Definition des Schweregrads der Exazerbation	121
6.3.	Differenzialdiagnostische Abklärung bei Exazerbationen und klinische Relevanz	123
6.4.	Diagnostische Massnahmen bei schweren Exazerbationen	123
6.5.	Medikamentöse Therapie der stationär behandelten COPD-Exazerbation	125
6.6.	Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz Typ 1 (hypoxisch)	128
6.7.	Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz Typ 2 (hyperkapnisch)	129
6.8.	Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen einer Exazerbation und im Follow-up	130
6.9.	Prävention weiterer Exazerbationen	131
7.	Literaturverzeichnis	134

Übersicht: Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Beschreibung	Formulierung
Starke Empfehlung	soll / soll nicht
Empfehlung	sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
2.1	E 1.	Bei der Erstdiagnose einer COPD soll eine umfassende Anamnese erfolgen, die auch versucht, die Ätiologie der Erkrankung zu erfassen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.1.3	E 2.	Bei jedem Patienten und bei jeder Patientin mit einer COPD soll eine Arbeitsanamnese hinsichtlich irritativer Dämpfe, Gase, Stäube und Rauche erhoben werden. Dies gilt zum einen retrospektiv, um den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit nicht zu übersehen, und zum anderen prospektiv, um ungünstige Arbeitseinflüsse auf den Krankheitsverlauf zu vermeiden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.1	E 3.	Alle Patient:innen mit Verdacht auf COPD sollen eine Ganzkörperplethysmographie mit Bronchodilatationstest sowie Bestimmung des CO-Transferfaktors erhalten.	Starke Empfehlung Konsens
	E 4.	Außerdem sollen die Körpergröße einmalig und das Körpergewicht regelmäßig gemessen werden.	Starke Empfehlung Konsens
2.2.1	E 5.	Alle Patient:innen mit Verdacht auf COPD und nachgewiesener obstruktiver Ventilationsstörung sollen einen Bronchodilatationstest erhalten.	Starke Empfehlung Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
2.2.1	E 6.	Bei der Erstdiagnose einer COPD soll zur Einschätzung des Gasaustausches eine Bestimmung des CO-Transferfaktors („Diffusionskapazität“) erfolgen und im Abstand von 12 Monaten wiederholt werden.	Starke Empfehlung Konsens
	E 7.	Insbesondere bei therapeutischen Interventionen, die auf den Phänotyp des Emphysems und auf die damit einhergehenden Veränderungen des pulmonalen Kapillarbett abzielen, soll eine erneute Messung vor Therapiebeginn erfolgen.	Starke Empfehlung Konsens
2.2.2	E 8.	Bei allen Patient:innen mit Verdacht auf COPD soll eine Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgen. Eine kapilläre Blutgasanalyse ist vorrangig bei Patienten mit nachgewiesener peripherer Hypoxämie, Verdacht auf Überlastung der Atemmuskelpumpe, sowie grundsätzlich bei höherem Schweregrad der COPD sinnvoll.	Starke Empfehlung Konsens
2.2.2	E 9.	Bei allen Patient:innen mit Verdacht auf COPD soll ein Differentialblutbild erhoben werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
	E 10.	Bei Patient:innen mit schwerer COPD oder einer Mischform der COPD mit Überlappung zu Asthma kann die Messung des FeNO erwogen werden.	Empfehlung offen Starker Konsens
2.2.2	E 11.	Bei Erstdiagnose der COPD sowie im Verlauf sollen Patient:innen mit COPD risikostratifiziert eine kardiovaskuläre Abklärung erhalten.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.2	E 12.	Bei Patient:innen mit Risiko für eine COPD, die jedoch die diagnostischen Kriterien nicht erfüllen, soll eine weiterführende Abklärung mittels eines multimodalen Ansatzes erfolgen,	Starke Empfehlung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
		insbesondere um Frühstadien rechtzeitig zu erkennen.	Starker Konsens
2.2.2	E 13.	Die Beurteilung der Lungenfunktion soll auf dem Boden der GLI-Referenzwerte erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.3	E 14.	Eine CT-Thorax Untersuchung soll bei Patient:innen mit COPD bei Diskrepanz zwischen Symptomatik und Lungenfunktion sowie bei häufigen Exazerbationen oder chronischer Mucusproduktion zur Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.3.1.4	E 15.	Die native hochauflösende Spiral-CT der Lunge soll in der LVR-Evaluation in oder in Absprache mit auf COPD-spezialisierten Zentren erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.3.1.6	E 16.	Bei Patient:innen mit COPD und bestehender Screening-Indikation gemäß G-BA Krebsfrüherkennungs-Richtlinie soll eine LDCT des Thorax zur Lungenkrebsfrüherkennung durchgeführt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.3.1.6	E 17.	Bei Teilnehmer:innen des Lungenkarzinomscreenings mit respiratorischen Symptomen und strukturellen Veränderungen im Low-Dose-CT, wie beispielsweise Emphysem, soll bei bisher nicht diagnostizierter COPD eine weiterführende COPD-Diagnostik (siehe Abschnitt Diagnostik) erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.2.3.2	E 18.	Eine konventionelle Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen oder eine native low-dose CT-Thorax-Untersuchung sollte bei Erstdiagnostik einer COPD erfolgen.	Empfehlung Starker Konsens
2.2.4	E 19.	Patient:innen, bei denen eine COPD diagnostiziert wurde, sollen einmalig auf einen Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) untersucht werden.	Starke Empfehlung Mehrheitliche Zustimmung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
2.3.1	E 20.	Die Symptomerfassung von Patient:innen mit COPD soll die Inhalte validierter Fragebögen (CAAT, mMRC) enthalten.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.3.2	E 21.	Die Exazerbationshistorie soll anamnestisch erfasst werden. Eine strukturierte Erfassung (MEP-Fragebogen) ist dabei sinnvoll und kann bei der Identifikation von Exazerbationen helfen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.3.3	E 22.	Die Schweregradeinteilung der COPD soll vierstufig (1-4) anhand der spirometrischen FEV1-Werte in % des mittleren Sollwertes gemäß den Kriterien von GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
2.3.3	E 23.	Zur Risikostratifizierung sollen Patient:innen anhand von Symptomlast und Exazerbationshistorie in drei Gruppen (A, B und E) unterteilt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.1.1	E 24.	Da Tabakrauchen weiterhin der wesentliche Risikofaktor für das Entstehen und Fortschreiten einer COPD ist, soll rauchenden Patient:innen dringend ein vollständiger und dauerhafter Rauchstopp empfohlen werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.1.1	E 25.	Das Rauchverhalten soll konsequent erhoben und dokumentiert werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
	E 26.	Alle Patient:innen sollen unabhängig vom Anlass der Konsultation und Motivation zu einem Rauchstopp beraten werden (sog. Opt-Out-Ansatz). Als niedrigschwellige Kurzberatung haben sich die Konzepte des „ABC-Modell“ und der „5 As“ bewährt.	Starke Empfehlung Starker Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
3.2.1.2	E 27.	Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit soll eine Kombination aus Beratung/ Gesprächstherapie mit einer Nikotinersatz- bzw. medikamentösen Therapie empfohlen und angeboten werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
	E 28.	Bei der Nikotinersatztherapie sollte eine Kombination von lang- und kurzwirksamen Präparaten eingesetzt werden.	Empfehlung Starker Konsens
3.2.1.3	E 29.	Die E-Zigarette soll für die Tabakentwöhnung bei Patient:innen mit COPD nicht eingesetzt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.2	E 30.	Patient:innen mit COPD aller Schweregrade sollen unter fachkundiger Anleitung ein ihrer individuellen Belastbarkeit angepasstes und möglichst supervidiertes körperliches Trainingsprogramm erlernen und motiviert werden, dieses langfristig und regelmäßig durchzuführen,	Starke Empfehlung Starker Konsens
	E 31.	wobei die Intensität kontinuierlich angepasst werden sollte .	Empfehlung Starker Konsens
	E 32.	Zusätzlich sollte das Ausmaß der körperlichen Aktivität (z.B. Schritte pro Tag) objektiv gemessen und die Patient:innen motiviert werden, dieses möglichst hoch zu halten.	Empfehlung Starker Konsens
3.2.3	E 33.	Auswahl und Intensität eines Trainingsprogramms für Patient:innen mit COPD sollen individuell nach seinen funktionellen Einschränkungen, Bedürfnissen und Präferenzen unter Berücksichtigung wohnortnaher Trainingsmöglichkeiten festgelegt, überwacht und eventuell gesteigert werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
3.2.4	E 34.	Patient:innen mit COPD soll nach einer pneumologischen Rehabilitation die Fortführung eines personalisierten Trainingsangebots im häuslichen Umfeld zum Erhalt der PR-Erfolge (körperliche Belastbarkeit) empfohlen werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.4	E 35.	Patient:innen mit COPD, die an keiner stationären pneumologischen Rehabilitation teilnehmen, soll ein personalisiertes Trainingsangebot im häuslichen Umfeld zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit empfohlen werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.5	E 36.	Patient:innen mit COPD und belastungsassoziierter Dyspnoe sollen atemphysiotherapeutische, ökonomisierende Selbsthilfetechniken zur Verbesserung der Dyspnoe während körperlicher Aktivitäten empfohlen werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.5	E 37.	Patient:innen mit COPD, die Sputum produzieren, sollen atemphysiotherapeutische Maßnahmen, einschließlich der Nutzung eines oszillierenden PEP-Gerätes, empfohlen werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.6	E 38.	Patient:innen mit COPD soll ein strukturiertes Schulungsprogramm empfohlen und vermittelt werden. Nachschulungen wesentlicher Inhalte sollen bei Bedarf angeboten und durchgeführt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.7	E 39.	Sowohl bei kachektischen, als auch bei adipösen Patient:innen mit COPD soll eine Optimierung des Körpergewichts nach den Maßstäben der aktuellen Ernährungsmedizin angestrebt werden.	Starke Empfehlung Konsens
	E 40.	Insbesondere bei untergewichtigen Patient:innen mit COPD soll eine proteinreiche Ernährung/Substitution empfohlen werden, um den Muskelstatus zu erhalten und (in Kombination mit körperlichem Training) zu verbessern.	Starke Empfehlung Konsens
3.2.8	E 41.	Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte Patient:innen mit COPD und stabiler hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz	Empfehlung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
		(PaCO ₂ > 52mmHg am Tag) angeboten werden.	Konsens
3.2.8	E 42.	Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte auch bei nächtlicher Hyperkapnie mit einem PaCO ₂ >55 mmHg oder milder Tages-Hyperkapnie >45 mmHg und Anstieg des PaCO ₂ um ≥10 mmHg während des Schlafs angeboten werden.	Empfehlung Konsens
3.2.8	E 43.	Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte bei einer Tageshyperkapnie (PaCO ₂ > 53 mmHg), die ≥14 Tage nach akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und Beatmungspflichtigkeit erhoben wurde, eingeleitet werden.	Empfehlung Konsens
3.2.9	E 44.	Eine Langzeitsauerstofftherapie soll Patienten mit chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz und einem PaO ₂ <55 mmHg (<60 mmHg bei gleichzeitigem Cor pulmonale) angeboten werden.	Starke Empfehlung Konsens
3.2.10	E 45.	Eine individualisierte, multimodale pneumologische Rehabilitation soll allen Patient:innen mit COPD angeboten und verordnet werden, die eine Einschränkung ihrer funktionellen Gesundheit aufweisen (körperliche/psychische Beeinträchtigungen, Partizipation u.a.).	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.2.10	E 46.	Nach schwerer akuter COPD-Exazerbation soll allen Patient:innen eine Anschluss-Heilbehandlung angeboten werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
3.3.3	E 47.	Patient:innen der GOLD-Gruppe A sollten in der Dauertherapie bevorzugt mit einem langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden.	Empfehlung Konsens
3.3.3	E 48.	Patient:innen der GOLD-Gruppe B sollen in der Initialtherapie eine langwirksame duale Bronchodilatation erhalten.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 49.	Bei symptomatischen Patient:innen (CAAT≥ 10 und/oder mMRC≥2) mit Hinweisen auf eine Lungenüberblähung ohne spirometrisch definierte Obstruktion kann ein	Empfehlung offen

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
		Therapieversuch mit einer dualen Bronchodilatation erwogen werden.	Konsens
3.3.3	E 50.	Bei therapienaiven Patient:innen mit ≥ 1 mittelgradiger Exazerbation in der Anamnese soll die Einleitung einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) erfolgen.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 51.	Bei therapienaiven Patient:innen mit schweren oder ≥ 1 mittelgradigen Exazerbation in der Vorgeschichte sowie bei ≥ 300 Eosinophilen/ μL Blut kann die direkte Einleitung einer Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS) in Betracht gezogen werden.	Empfehlung offen Konsens
3.3.3	E 52.	Bei Patient:innen mit COPD, die unter bestehender inhalativer Therapie über fortbestehende Symptome und/oder Exazerbationen berichten, soll eine Umstellung der inhalativen Therapie geprüft werden. Dabei sind Adhärenz, Inhalationstechnik, Impf- und Rauchstatus, Rehabilitationsmöglichkeiten, sowie die Diagnostik und Behandlung von Komorbiditäten zu berücksichtigen.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 53.	Bereits eine einzige stattgehabte Exazerbation unter bestehender inhalativer Therapie soll zu einer Überprüfung der Therapie und ggf. ihrer Anpassung führen.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 54.	Bei Patient:innen mit fortbestehenden Symptomen unter einer Monotherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA oder LABA) soll die inhalative Therapie auf eine duale Bronchodilatation umgestellt werden.	Starke Empfehlung Konsens
	E 55.	Bei Patient:innen mit fortbestehenden Symptomen, die eine ICS/LABA-Therapie erhalten und bislang keine Exazerbationshistorie aufweisen, sollte ein Wechsel auf eine LABA/LAMA-Kombinationstherapie erfolgen.	Empfehlung Konsens
3.3.3	E 56.	Bei Patient:innen mit fortbestehenden Exazerbationen unter einer Monotherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA oder LABA) und Bluteosinophilien $< 300/\mu\text{L}$ soll die Therapie auf eine duale Bronchodilatation	Starke Empfehlung Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
		(LAMA/LABA) eskaliert werden. Eine alleinige ICS/LABA-Kombinationstherapie wird bei der COPD nicht empfohlen.	
3.3.3	E 57.	Bei Patient:innen mit fortbestehenden Exazerbationen unter dualer Bronchodilatation (LAMA/LABA) und Bluteosinophilen $\geq 100/\mu\text{L}$ soll die inhalative Therapie auf eine Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) eskaliert werden.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 58.	Bei der Verordnung einer inhalativen Triple-Therapie sollte ein Kombinationspräparat (Single-Inhaler-Triple-Therapie, SITT) verordnet werden.	Empfehlung Konsens
3.3.3	E 59.	Bei Patient:innen mit COPD und rezidivierenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie sowie guter Adhärenz und Inhalationstechnik soll eine weitergehende Abklärung erfolgen, mittels (1) wiederholter detaillierter Anamnese-Erhebung, (2) Bestimmung von Biomarkern, und wenn möglich (3) nativem niedrig-Dosis CT des Thorax.	Starke Empfehlung Mehrheitliche Zustimmung
3.3.3	E 60.	Der Einsatz einer oralen Dauertherapie mit Azithromycin im Off-Label-Use kann bei ausgewählten Nichtraucher:innen und Ex-Raucher:innen mit rezidivierenden Exazerbationen unter Triple-Therapie unter sorgfältiger Kontrolle von EKG, Innenohr- und Leberfunktion erwogen werden.	Empfehlung offen Konsens
	E 61.	Zudem soll vor dem Einsatz einer Azithromycin-Therapie eine Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien ausgeschlossen werden.	Starke Empfehlung Konsens
3.3.3	E 62.	Der Einsatz des PDE-4-Inhibitors Roflumilast kann bei Patient:innen mit COPD mit eingeschränkter FEV1 (< 50 % des Sollwertes nach Bronchodilatation) und rezidivierenden Exazerbationen als ergänzende Therapie erwogen werden.	Empfehlung offen Mehrheitliche Zustimmung
	E 63.	Patient:innen sollen vor Therapiebeginn über potentielle Nebenwirkungen (insbesondere gastrointestinale und psychische Nebenwirkungen, Gewichtsverlust) aufgeklärt werden.	Starke Empfehlung Mehrheitliche Zustimmung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
3.3.3	E 64.	Bei rezidivierenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie (*) und Bluteosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$ sollte : - bei fehlenden klinischen Hinweisen auf ein Asthma eine zusätzliche Therapie mit Dupilumab (falls klinische Zeichen einer chronischen Bronchitis bestehen) oder eine zusätzliche Therapie mit Mepolizumab geprüft werden - bei klinischen Hinweisen auf ein zusätzliches schweres Asthma eine Therapie mit einem für schweres Asthma zugelassenen Biologikum geprüft werden (1) (*) Nach Überprüfung von guter Inhalationstechnik und Adhärenz.	Empfehlung Konsens
	E 65.	In Ausnahmefällen kann bei Kontraindikation von ICS auch unter LABA/LAMA und Blut-Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$ eine Therapie mit Dupilumab geprüft werden	Empfehlung offen Konsens
3.4	E 66.	Die Auswahl eines Inhalationssystems soll sich nach dem inspiratorischen Fluss, den kognitiven, visuellen und motorischen Fähigkeiten sowie den Präferenzen des/der Patienten/in richten.	Starke Empfehlung Konsens
3.4	E 67.	Die Inhalationstechnik des/der Patienten/in soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Symptomkontrolle überprüft werden.	Starke Empfehlung Konsens
3.4	E 68.	Bei jedem Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung der Patient:innen in die Handhabung des Inhalationssystems erfolgen und die Notwendigkeit der Dosisanpassung geprüft werden.	Starke Empfehlung Konsens
	E 69.	Die Einweisung in die korrekte Inhalatoranwendung und Inhalationstechnik soll durch die behandelnden Ärzt:innen oder geschulte Fachkräfte und ggf. entsprechend qualifizierte Apotheker:innen erfolgen.	Starke Empfehlung Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
3.4	E 70.	Falls für die verordneten Substanzen verfügbar, sollten bevorzugt Kombinationspräparate verwendet werden.	Empfehlung Konsens
	E 71.	Sollte dies nicht möglich sein, sollten für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols, eines Sprühverneblers, eines elektrischen Verneblers oder eines Pulverinhalators) für die inhalative Medikation verordnet werden.	Empfehlung Konsens
3.4	E 72.	Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient oder die Patientin mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	Starke Empfehlung Konsens
3.5	E 73.	Der Impfstatus von Patient:innen mit COPD soll regelmäßig geprüft werden. Neben den allgemein von der STIKO empfohlenen Schutzimpfungen sind Folgende besonders zu betonen:	Starke Empfehlung Konsens
	E 74.	▪ Influenza: Patient:innen mit COPD sollen eine jährliche Impfung erhalten, ab einem Alter von 60 Jahren soll hierfür ein Hochdosis- oder adjuvantierter Influenza-Impfstoff verwendet werden.	Starke Empfehlung Konsens
	E 75.	▪ SARS-CoV-2: Patient:innen mit COPD sollen über eine Basisimmunität gegen SARS-CoV-2 verfügen.	Starke Empfehlung Konsens
	E 76.	Zusätzlich dazu sollte jährlich im Herbst eine Auffrischimpfung mit einem mRNA- oder proteinbasierten Impfstoff entsprechend der Zulassung mit einer aktuell von der WHO empfohlenen Variantenanpassung erfolgen.	Empfehlung Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
	E 77.	▪ Pneumokokken: Patient:innen mit COPD sollen eine Impfung gegen Pneumokokken mit einem höher valenten Konjugatimpfstoff erhalten.	Starke Empfehlung Konsens
	E 78.	▪ Pertussis: Patienten mit COPD sollten im Erwachsenenalter bei der nächsten Tetanus-Auffrischung zusätzlich gegen Pertussis (Tdap) geimpft werden, danach sollte alle 10 Jahre aufgefrischt werden.	Empfehlung Konsens
	E 79.	▪ RSV: Patient:innen mit COPD sollen ab einem Alter von 60 Jahren eine Impfung gegen RSV mit einem Protein- oder mRNA-basierten Impfstoff erhalten.	Starke Empfehlung Konsens
	E 80.	▪ Varizella-Zoster-Virus: Patient:innen mit einer schweren COPD sollten ab einem Alter von 18 Jahren zweimalig mit dem Herpes-Zoster Totimpfstoff im Abstand von 2-6 Monaten geimpft werden. Bei einer nicht-schweren Erkrankung sollte die Impfung ab 60 Jahren durchgeführt werden.	Empfehlung Konsens
	E 81.		Empfehlung Konsens
	E 82.	Bei der Beratung von Patient:innen zu Schutzimpfungen sollte auf Modelle zur motivierenden Gesprächsführung zurückgegriffen werden.	Empfehlung Konsens
	E 83.	Den Patient:innen sollten hierbei Zusammenhänge zwischen respiratorischen Infektionen, Exazerbationen und einem Fortschreiten der COPD vermittelt werden	Empfehlung Konsens
3.6	E 84.	Bei Patient:innen mit schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel und COPD soll der Einsatz einer Substitutionstherapie geprüft werden.	Starke Empfehlung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
			Starker Konsens
4.1.2	E 85.	Bei Patient:innen mit COPD mit klinischen Hinweisen (s.u.) auf eine Bronchiektasenerkrankung soll eine CT-Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
4.1.2	E 86.	Bei Patient:innen mit COPD mit Nachweis von Pseudomonas aeruginosa in Atemwegssekreten sollte eine CT-Thoraxuntersuchung zum Ausschluss einer Bronchiektasen-Erkrankung erfolgen.	Empfehlung Starker Konsens
4.1.4	E 87.	Patient:innen mit COPD und ILA sollte angesichts der klinischen Relevanz eine Bewertung, Risikostratifizierung und Nachverfolgung empfohlen werden, um das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.	Empfehlung Starker Konsens
4.1.5	E 88.	Patient:innen mit COPD und vermuteter PAH, CTEPH oder schwerer PH-Gruppe 3 sollten in spezialisierte PH-Zentren überwiesen werden.	Empfehlung Starker Konsens
4.2.2	E 89.	Die Prävalenz metabolischer Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Adipositas, ist bei Patient:innen mit COPD erhöht. Die Betreuung sollte interdisziplinär durch Pneumologen, sowie haus- und spezialfachärztlich erfolgen.	Empfehlung Starker Konsens
4.2.3	E 90.	Bei Patienten mit COPD soll das erhöhte Risiko von Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie berücksichtigt werden. Die Diagnostik und Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.	Starke Empfehlung Konsens
4.2.4	E 91.	Angststörungen, Depression und kognitive Einschränkungen sind bei Patient:innen mit COPD häufige Komorbiditäten, die regelhaft im Rahmen der initialen Anamnese und im Verlauf berücksichtigt werden sollen . Die Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
4.2.5	E 92.	Bei Patient:innen mit COPD soll das erhöhte Osteoporoserisiko berücksichtigt werden. Die	Starke Empfehlung

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
		Diagnostik und Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.	Starker Konsens
4.2.6	E 93.	Bei Patient:innen mit COPD sollen anamnestische und klinische Hinweise auf schlafbezogene Atemstörungen aktiv erfasst werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
	E 94.	Ein Screening auf schlafbezogene Atemstörungen soll bei entsprechendem Verdacht angeboten werden.	Starke Empfehlung Starker Konsens
5.1	E 95.	Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem und einer signifikanten Lungenüberblähung sollten nach patientenindividueller Ausschöpfung der medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapieoptionen in Zentren für Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) vorgestellt und ggf. weiter evaluiert werden.	Empfehlung Starker Konsens
5.1	E 96.	Die Patientenselektion für eine Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) soll auf Grundlage von standardisierten Untersuchungen der Lungenfunktion, Belastbarkeit und Symptomlast sowie der radiologischen Bildgebung und bei besonderen Fragestellungen zusätzlich bronchoskopisch erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
5.1	E 97.	Die Indikation für eine (endoskopische/chirurgische) Lungenvolumenreduktion soll interdisziplinär im Rahmen einer Emphysemkonferenz gestellt werden und die Prozedur soll qualitätsgesichert in entsprechenden Zentren erfolgen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
5.1.3	E 98.	Nach einer Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) soll ein adäquates postinterventionelles bzw. postoperatives Management zur Beherrschung möglicher Komplikationen gewährleistet sein.	Starke Empfehlung Starker Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/ Konsensstärke
5.2	E 99.	Bei Patient:innen mit COPD soll nach Ausschöpfung aller konservativer und interventioneller Therapien eine Lungentransplantation geprüft werden, wenn einerseits ein hohes Risiko besteht an der Erkrankung zu versterben (>50 % innerhalb von 2 Jahren), andererseits keine klinischen Charakteristika vorliegen, die ein gutes Langzeitergebnis in Frage stellen.	Starke Empfehlung Starker Konsens
6.2	E 100.	Die Klassifikation des Schweregrads einer COPD-Exazerbation soll weiterhin anhand der Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsstrukturen in leichtgradig, mittelgradig, schwergradig und sehr schwer eingeteilt werden	Starke Empfehlung Konsens
6.2	E 101.	Im Falle einer stationären Aufnahme sollte eine standardisierte Schweregradeinteilung durchgeführt werden.	Empfehlung Konsens
6.2	E 102.	Im Falle einer stationären Aufnahme soll eine arterielle/kapilläre Blutgasanalyse erfolgen.	Starke Empfehlung Konsens
6.4	E 103.	Die Diagnostik bei einer COPD-Exazerbation im stationären Setting sollte eine erweiterte Abklärung wie in Tabelle 7 dargestellt umfassen.	Empfehlung Konsens
6.5	E 104.	In der Akuttherapie der stationär behandelten COPD-Exazerbationen sollten SABA und SAMA entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die Wahl des Inhalationssystems richtet sich nach dem klinischen Zustand. Die inhalative Dauertherapie sollte fortgeführt und ggf. angepasst werden.	Empfehlung Mehrheitliche Zustimmung
6.5	E 105.	Zur Behandlung der akuten COPD-Exazerbation sollte eine Dosis von 40mg Prednisolon-Äquivalent oral für 5 Tage (morgendliche Gabe, 1x täglich) erfolgen. (*)	Empfehlung Konsens
	E 106.	*in Einzelfällen kann eine individuelle Verlängerung/höhere Dosierung notwendig sein.	Empfehlung offen Konsens

Kapitel	Empfehlung	Statements	Empfehlungs-/Konsensstärke
6.5	E 107.	Eine antibiotische Therapie bei einer stationär behandelten COPD-Exazerbation sollte bei einer CRP-Wert Erhöhung (>50 mg/dl) oder bei eindeutiger Sputumpurulenz erfolgen.	Empfehlung Konsens
	E 108.	Bei hospitalisierten Patient:innen mit intensivmedizinischer Betreuung kann eine antibiotische Therapie auch ohne Sputumpurulenz oder erhöhte Entzündungswerte durchgeführt werden.	Empfehlung offen Konsens
	E 109.	Die Therapiedauer sollte 5-7 Tage betragen.	Empfehlung Konsens
6.8	E 110.	Eine engmaschige klinische Überwachung, Optimierung der kardiovaskulären Medikation und konsequente Kontrolle von Risikofaktoren sollten integraler Bestandteil während und nach der Exazerbation sein.	Empfehlung Starker Konsens
6.9	E 111.	Nach einer schwergradigen COPD-Exazerbation sollte innerhalb von 4 Wochen eine strukturierte Reevaluation des Gesundheitszustandes erfolgen.	Empfehlung Konsens

Kurzüberblick – was gibt es Neues?

In Deutschland wurde zuletzt im Jahr 2021 die Nationale Versorgungsleitlinie COPD (NVL) publiziert. Die vorliegende S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie dient als Ergänzung und Aktualisierung der bestehenden NVL COPD. Die Inhalte dieser Leitlinie wurden basierend auf der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und der Erfahrung der Leitlinienautoren (Expertengruppe) erstellt. Einzelne Empfehlungen wurden auf Basis eines Expertenkonsens erstellt, um direkte Handlungsanweisungen für den klinischen Alltag geben zu können. Die Leitliniengruppe umfasst Vertreter der Pneumologie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, sowie Autoren aus dem Bereich Innere Medizin, Pädiatrie, Chirurgie, Radiologie, Intensivmedizin, Allergologie und Arbeitsmedizin, um mit dem Krankheitsbild vertraute Fachgruppen einzubinden.

Nachstehend sind die wesentlichen Neuerungen stichpunktartig zusammengefasst:

- Die COPD ist ein heterogenes Krankheitsbild, weswegen ein aktuelles Kapitel zur Ätiopathogenese der COPD erstellt wurde
- Neue Empfehlungen zu Arbeitsmedizinischen Aspekten der COPD

- Neue Empfehlungen zur spezial-fachärztlichen Diagnostik der COPD bei Erstdiagnose und im Verlauf: neben der detaillierten Lungenfunktionsdiagnostik liegt ein besonderer Fokus auf dem Stellenwert der Biomarker, insbesondere der Bluteosinophilen bei der COPD
- Beschreibung der diagnostischen Möglichkeiten zur Früherkennung der COPD
- Frühe Durchführung einer CT- Thorax Bildgebung bei Diskrepanz zwischen Symptomatik und Lungenfunktion oder gehäuften Exazerbationen
- Bei Patient:innen mit COPD und bestehender Screening-Indikation gemäß G-BA Krebsfrüherkennungs-Richtlinie soll eine Low- Dose CT des Thorax zur Lungenkrebsfrüherkennung durchgeführt werden
- Es wurden neue Kapitel zur Diagnostik und Therapie des alpha-1 Antitrypsinmangels erstellt
- Die Schweregradeinteilung der COPD wurde überarbeitet und umfasst nun neben der spirometrischen Graduierung auch die GOLD Gruppen A, B und E
- Das Kapitel zur Tabakentwöhnung wurde aktualisiert und umfasst unter anderem den G-BA Beschluss zum Leistungsanspruch auf Arzneimittel zur Tabakentwöhnung
- Das Kapitel der nicht-medikamentösen Therapieansätze der COPD ergänzt die Inhalte der NVL um die aktuell verfügbare Evidenz und fasst diese in verschiedenen Empfehlungen zusammen
- Das Kapitel zur medikamentösen Therapie aktualisiert die Empfehlungen der NVL COPD basierend auf der aktuell verfügbaren Evidenz. Die wichtigsten Punkte umfassen:
 - Duale Bronchodilatation in der Initialtherapie bei symptomatischen Patienten oder vorbestehenden Exazerbationen
 - Frühzeitiger Einsatz einer inhalativen Triple-Therapie bei fortgesetzten Exazerbationen bei Eosinophilen > 100/μl
 - ICS/LABA wird bei der COPD nicht mehr empfohlen
 - Bevorzugter Einsatz von Fix-Kombinationspräparaten
 - Bei Patient:innen mit fortbestehenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie, nachgewiesener guter Adhärenz und korrekter Inhalationstechnik sollte eine weiterführende fachärztliche Abklärung, ggf. auch mittels erneuter thorakaler Bildgebung zur Reevaluation der Diagnose und Prüfung weiterer Therapieoptionen (z. B. Azithromycin, Roflumilast oder Biologika) erfolgen
- Aktuelle Impfempfehlungen für Patient:innen mit COPD
- Empfehlungen zu den wichtigsten pulmonalen aber auch extra-pulmonalen Komorbiditäten bei Patient:innen mit COPD, hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt bei den kardiovaskulären Komorbiditäten
- Neue Empfehlungen zur interventionellen und chirurgischen Endstage-COPD-Therapie bei fortgeschrittenem Lungenemphysem
- Die NVL COPD hat im Jahr 2024 ein Kapitel zur Diagnostik und Therapie der ambulanten COPD-Exazerbation veröffentlicht => die hier vorliegende Leitlinie ergänzt die Inhalte der NVL um aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der COPD-Exazerbation im stationären Setting.

1. Definition und Epidemiologie

1.1. Definition der COPD

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (2), sowie den internationalen Empfehlungen (3) handelt es sich bei der COPD (englisch: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) um eine chronische, in der Regel progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung, die durch eine, nach Gabe von Bronchodilatoren, nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist (2, 3). Die COPD kann mit oder ohne Anzeichen einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems einhergehen.

Chronische Bronchitis

Die COPD ist bei ca. einem Drittel der Patient:innen von einer chronischen Bronchitis begleitet (4, 5). Hierbei handelt es sich um ein häufiges, jedoch in Ausprägung und Verlauf variables Symptomcluster. Die chronische Bronchitis ist klassischerweise definiert durch das Auftreten von Husten mit Auswurf an den meisten Tagen über mindestens drei Monate pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren, wobei andere Ursachen für diese Symptome ausgeschlossen sein müssen. Risikofaktoren für die chronische Bronchitis sind insbesondere das Zigarettenrauchen als solches, eine höhere kumulative Tabakrauchbelastung (Pack Years), männliches Geschlecht, jüngeres Alter, ländliche Wohnlage sowie berufliche Exposition gegenüber Stäuben, Biomassebrennstoffen oder chemischen Dämpfen, ferner eine Refluxerkrankung (4-6).

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass neben der chronischen Entzündung Veränderungen der Mukuszusammensetzung und des Mikrobioms eine zusätzliche bedeutende Rolle bei der Pathogenese und dem Fortschreiten der COPD spielen (7-10). Unter den Muzinen der Atemwege sind MUC5AC (Muzin 5AC) und MUC5B (Muzin 5B) vermehrt zu finden, wobei die Konzentration von MUC5AC überproportional erhöht ist. Sie wird mit einer Obstruktion der Atemwege, Dysfunktion der kleinen Atemwege und erhöhten Exazerbationshäufigkeit in Verbindung gebracht (8, 9, 11). Typischerweise geht die chronische Bronchitis mit einem vermehrten Sekretverhalt in den großen Atemwegen einher.

Aktuelle Daten zeigen zusätzlich die hohe klinische Relevanz von sogenannten „Mucus-Plugs“ in den Atemwegen bei der COPD, allerdings korrelieren diese CT-morphologisch fassbaren Veränderungen nicht notwendigerweise mit dem klinischen Bild einer chronischen Bronchitis (12). Klinisch asymptomatische „Mucus-Plugs“ sind bei Rauchern weit verbreitet. Sie sind mit einer erhöhten Exazerbationsfrequenz, reduzierten Lebensqualität und verminderten Gehstrecke assoziiert (13), ferner gehen sie mit einer erhöhten Mortalität (14) sowie einem beschleunigten Lungenfunktionsverlust einher (15).

Lungenemphysem

Das Lungenemphysem entsteht durch eine Rarifizierung der Gasaustauschfläche der Lunge. Hierbei kommt es zu einer Erweiterung und Zerstörung der Lufträume distal der *Bronchioli terminales* (16). Dies wiederum führt durch den Verlust der elastischen Rückstellkräfte des Lungenparenchyms zu einer chronischen Überblähung der Lunge (16).

Das Ausmaß der Atemwegsverengung, der Überblähung der Lunge und der Beeinträchtigung des Gasaustauschs kann dabei jeweils unterschiedlich stark ausgeprägt sein (2).

COPD ohne obstruktive Ventilationsstörung gemäß spirometrischen Kriterien

Die derzeitige formale COPD-Diagnose basiert primär auf der spirometrischen Feststellung einer Atemwegsobstruktion im Sinne eines Quotienten $FEV_1/FVC < 0,70$ (GOLD) bzw. unterhalb der unteren 5. Perzentile (LLN, Lower Limit of Normal; $FEV_1/FVC < LLN$).

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist diese Definition jedoch vermutlich unzureichend, da strukturelle Veränderungen (z. B. Emphysem, Wandverdickung der Bronchien), die im CT sichtbar sind, sowie relevante Symptome bei vielen Betroffenen auftreten können, lange bevor die spirometrischen Kriterien erfüllt sind (17). Darüber hinaus zeigen die Daten, dass bis zu 50 % der (ehemaligen) Raucher, die keine Atemwegsobstruktion im obengenannten Sinne zeigen, gleichwohl im CT pathologische Befunde aufweisen und/oder symptomatisch sind (18, 19).

Dies hat dazu geführt, einen erweiterten Diagnoseansatz anzustreben, der neben der Spirometrie die Bildgebung und Symptomatik integriert und in der gegenwärtigen Forschung evaluiert wird. Auch werden im diagnostischen Algorithmus der aktuell gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) bereits Patient:innen mit COPD mit fehlender Obstruktion in der Spirometrie, aber auffälligen Befunden in der Ganzkörperplethysmographie, und/oder eingeschränktem CO-Transferkoeffizienten beschrieben; dies umfasst vor allem eine COPD vom Emphysemtyp (2).

Entsprechend wird aktuell vorgeschlagen, COPD in einem neuartigen multidimensionalen Ansatz diagnostisch zu definieren. Gemäß diesem Vorschlag kann COPD diagnostiziert werden basierend auf (#1) dem Hauptkriterium einer Atemwegsobstruktion ($FEV_1/FVC < 0,70$, alternativ $FEV_1/FVC < LLN$) in Verbindung mit mindestens 1 von 5 Minorkriterien (Emphysem oder Bronchialwandverdickung im CT-Thorax, Dyspnoe, höhere Symptomlast, chronische Bronchitis) oder (#2) anhand des Vorhandenseins von mindestens 3 von 5 diagnostischen Minorkriterien einschließlich Emphysem und Bronchialwandverdickung bei Personen mit Atemwegssymptomen (20). Die beschriebenen diagnostischen Kriterien wurden anhand der Daten der „Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene)“-Kohorte (n=10.305) und der „Canadian Cohort for Obstructive Lung Disease (CanCOLD)“ (n=1.516) evaluiert.

Mittels Anwendung der vorgeschlagenen Kriterien wurden 15,4% der Patient:innen ohne spirometrische Atemwegsobstruktion als solche mit COPD klassifiziert, wohingegen 6,8% derer mit spirometrischer Obstruktion nicht mehr den Kriterien einer COPD entsprachen (20). Die neu klassifizierten Patient:innen mit COPD wiesen eine höhere Gesamt mortalität, eine höhere Mortalität aufgrund respiratorischer Ursachen, mehr Exazerbationen, sowie einen größeren Lungenfunktionsverlust auf. Hingegen wiesen die Patient:innen mit spirometrischer Obstruktion, welche nicht mehr als solche mit COPD eingeordnet wurden, ähnliche Endpunkte auf wie Patient:innen ohne spirometrische Obstruktion. Diese neue Definition der COPD legt die Vermutung nahe, dass mit zunehmender Verfügbarkeit und Anwendung einer thorakalen Bildgebung mittels CT langfristig eine Überarbeitung der bestehenden COPD-Definition notwendig werden könnte.

In der gegenwärtigen Leitlinie werden Patient:innen mit COPD ohne spirometrische Obstruktion als „Frühform der COPD“ bezeichnet. In den internationalen Empfehlungen werden diese als „pre-COPD“ beschrieben (3). Die Frühform der COPD ist in der vorliegenden Leitlinie in COPD einen erweiterten Diagnose-Algorithmus integriert (siehe Abschnitt 2.2, Abbildung 1).

Chronische Entzündung bei der COPD

Die COPD ist durch eine chronische Entzündung im Bereich der Atemwege gekennzeichnet. Das häufigste Inflammationsmuster bei der COPD, das man bei der großen Mehrheit der Patient:innen findet, ist eine Vermehrung von Neutrophilen, Makrophagen, Th1-T-Zellen und CD8+ T-Zellen in den Atemwegen (21). Bei schweren Formen der COPD ist zudem eine Vermehrung von lokalen B-Zellen und von Lymph-Follikeln in der Submukosa zu beobachten (22).

Bei einem Teil der der Patient:innen findet sich zusätzlich eine Typ-2-Inflammation, mit Vermehrung der Bluteosinophilen (23) und/oder Erhöhung des exhalieren NO (FeNO) (24). Inwieweit diese Entzündung einem zusätzlichen Asthma (im Sinne eines begleitenden intrinsischen, Adult-onset Asthma) entspricht („COPD + Asthma“) oder eine eigene pathophysiologische Entität darstellt („COPD mit Typ-2-Inflammation“), ist aktuell umstritten. Auch ist unklar, ob die Eosinophilen-Vermehrung bei bestimmten COPD-Phänotypen die gleiche pathophysiologische Bedeutung wie bei bestimmten Asthma-Phänotypen hat (25). Der Nachweis einer Typ-2-Inflammation bei COPD ist jedenfalls mit einer erhöhten Exazerbationsrate vergesellschaftet (23, 24). Zu beachten ist, dass der Medianwert von Bluteosinophilen bei gesunden Erwachsenen sich um 100 Eosinophile/ μ l Blut bewegt, die 95%-Perzentile der Normalverteilung jedoch bei 400 Eosinophilen/ μ l Blut liegt (rechtsschiefe Normal-Verteilung) (26). Dennoch kann bereits ein Wert ≥ 300 Eosinophilen/ μ l Blut bei Patient:innen mit COPD prädiktiv für eine erhöhte Exazerbationsrate sein (23). Auch kann eine starke Variabilität der Eosinophilenzahlen innerhalb des Normbereichs mit einer erhöhten Exazerbationsrate assoziiert sein (27). Gleichwohl findet sich eine große Überlappung der Bluteosinophilen-Verteilung von Gesunden und von Patient:innen mit COPD (28). Die Bluteosinophilenzahlen sind bei aktivem Rauchen gesteigert (26); ob jedoch eine Typ-2-Inflammation in den Atemwegen durch Rauchen (wie bei Asthma (29)) verstärkt werden kann, ist aktuell unklar.

Der Gesamt-IgE-Spiegel ist bei 31-34 % aller Patient:innen mit COPD erhöht, und bei aktivem Rauchen und COPD sogar noch höher (30), allerdings in den meisten Fällen nicht Ausdruck einer Typ-2-Inflammation, sondern einer polyklonalen IgE-Vermehrung, möglicherweise ausgelöst durch eine klinisch inapparente, chronische Schleimhautinfektion (30). Die Bedeutung eines erhöhten Gesamt-IgE bei der COPD ist derzeit unklar, möglicherweise aber geschlechtsspezifisch und assoziiert mit einem verstärktem Lungenfunktionsverlust im Verlauf (30).

Alarmine (z.B. IL-25, IL-33 oder TSLP: Thymic stromal lymphopoeitin) sind epitheliale Botenstoffe, die durch verschiedene Reize von Epithelzellen freigesetzt werden, und sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Inflammation auslösen können. Alarmine sind bei der COPD überexprimiert (21, 31), die Expression wird aber unter anderem durch das aktuelle Rauchverhalten stark beeinflusst.

2. Diagnostik und Monitoring

2.1. Anamnese und Identifikation von Risikofaktoren

Empfehlung	E 1.	neu Stand 2026
Bei der Erstdiagnose einer COPD soll eine umfassende Anamnese erfolgen, die auch versucht, die Ätiologie der Erkrankung zu erfassen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

2.1.1. Anamnese

Bei der Erstdiagnose einer COPD ist eine ausführliche Anamnese unerlässlich, um Risikofaktoren sowie therapierelevante Komorbiditäten zu identifizieren. Bereits in der NVL COPD wurden die wesentlichen anamnestischen Angaben tabellarisch zusammengefasst (2). Die hier genannten, orientierenden, anamnestischen Inhalte umfassen im Wesentlichen die beschriebenen Anamnese-Angaben der NVL, die um eine Einteilung anhand verschiedener Ätiotypen der COPD ergänzt wurde (17).

Die strukturierte Anamnese sollte folgende Aspekte beinhalten (2, 3):

- Exposition gegenüber Tabakrauch, aktueller Raucherstatus, Art der verwendeten Tabakprodukte, detaillierte Konsumanamnese zur Erfassung der Belastung in Packungsjahren ("packyears")
- Exposition gegenüber diversen inhalativen Noxen, wie Arbeitsplatznoxen (siehe die Bemerkungen zur Arbeitsmedizin), Umweltnoxen, Biomasseexposition (32), oder auch Putz- und Reinigungsmitteln (33)
- Andere Risikofaktoren (siehe auch Kapitel Ätiopathogenese der COPD)
- Strukturierte Erfassung der Symptome, beispielsweise anhand des Chronic Airways Assessment Test CAAT™; der COPD Assessment-Test CAT™ und CAAT™ sind gleichwertig und die Ergebnisse sind untereinander austauschbar. Alternativ die Modified Medical Research Council (mMRC)-Skala (34-37).
- Erfassung der B-Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust
- Strukturierte Erfassung der Exazerbationsanamnese, beispielsweise mittels des Monitoring of Exacerbation Probability (MEP)-Fragebogens (38)
- Erfassung der Familienanamnese hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen der Lunge
- Erfassung der Frühgeburtlichkeit und gehäufte Infekte in der Kindheit als potentieller Risikofaktor für eine COPD
- Zur Erfassung der Differentialdiagnose bzw. eines komorbiden Asthma bronchiale sollten der Allergiestatus, eine Asthmadiagnose in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter, sowie relevante Komorbiditäten, wie beispielsweise Nasenpolypen, erfragt werden. Ferner sollten nächtliche oder saisonale Beschwerden, Ansprechen auf Kortikosteroide, Variabilität der Beschwerden sowie die Sputumproduktion erfasst werden.
- Erfassung der medikamentösen Dauertherapie

- Erfassung des Impfstatus, insbesondere Pneumokokken, Influenza, RSV, COVID-19, Pertussis, Herpes Zoster
- Erfassung der Komorbiditäten, insbesondere der unter Kapitel 4.1 bzw. 4.2 genannten häufigen und prognoserelevanten Begleiterkrankungen
- Spezifische Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils
- Erfassung der körperlichen Belastbarkeit und der aktuellen körperlichen Aktivität

2.1.2. Ätiopathogenese der COPD: Klassifikation und Relevanz für Prävention und Management

Die COPD stellt eine heterogene Erkrankungsentität dar, deren Ätiologie weit über die klassische Assoziation mit Tabakrauchen hinausreicht (2, 3, 17). Die „Lancet-Commission“ hat daher in ihrem Übersichtsartikel „Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease“ auf Grundlage der aktuellen Datenlage fünf Hauptätiotypen differenziert dargestellt, die unterschiedliche pathogenetische Mechanismen, Verlaufsformen und Implikationen für Prävention, Diagnostik und Therapie aufweisen. Die vorgeschlagene Klassifikation der verschiedenen Ätiotypen wurde in die internationalen GOLD-Empfehlungen übernommen (3). Auch aus Sicht dieser Leitlinien-Kommission wird die Einordnung in die genannten Ätiotypen unterstützt, da eine differenziertere Identifikation von Risikoprofilen verbesserte Perspektiven für eine gezieltere Prävention, individualisierte Diagnostik und die Entwicklung stärker fokussierter, pathophysiologisch orientierter therapeutischer Strategien eröffnet.

Genetisch bedingte COPD

Eine genetische Prädisposition wird als relevanter Risikofaktor angesehen (39). Insbesondere kann die phänotypische Variabilität in der Entwicklung der COPD bei Exposition gegenüber Tabakrauch teilweise durch genetische Faktoren erklärt werden (39). Von besonderer klinischer Relevanz ist der hereditäre Alpha-1-Antitrypsinmangel (v.a. Genotyp PIZZ*), welcher emphysematöse Umbauprozesse induziert und auch bei nichtrauchenden Personen zur Manifestation einer COPD führen kann. Zudem wurden Mutationen im Telomerase-Gen (TERT) beschrieben, die durch beschleunigte Telomerenverkürzung, vorzeitige zelluläre Seneszenz und chronische Entzündung zur pulmonalen Gewebedestruktion beitragen (17).

COPD aufgrund einer beeinträchtigten Lungenentwicklung

Darüber hinaus spielen prä- und perinatale sowie frühkindliche Faktoren eine Rolle. So kann Frühgeburtlichkeit, insbesondere vor der 28. Gestationswoche, mit einer beeinträchtigten alveolären und vaskulären Lungenentwicklung einhergehen (40). Die hierdurch reduzierte maximal erreichbare Lungenfunktion im frühen Erwachsenenalter limitiert die funktionelle Reserve und prädisponiert auf diese Weise für die Entwicklung einer COPD (17, 40, 41).

Frühkindliche und chronische Atemwegsschäden

Frühkindliches Asthma ist ebenfalls ein Risikofaktor der COPD. Prospektive Kohortenstudien legen nahe, dass eine persistierende Asthmaerkrankung im Erwachsenenalter einen relevanten Einfluss auf die spätere Lungenfunktion und die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer COPD hat (17, 42-45). Zudem kann die intrauterine Exposition gegenüber Tabakrauch und Luftschadstoffen (z. B. Feinstaub) die Lungenreifung und Immunhomöostase nachhaltig stören (17).

COPD in Zusammenhang mit Infektionen

Infektionen stellen einen wesentlichen nicht-tabakassoziierten Risikofaktor der COPD dar. Wiederholte oder schwere respiratorische Infektionen in der Kindheit, Pneumonien, Tuberkulose oder HIV führen über chronische Entzündungsprozesse und strukturelle Umbauprozesse sowie eine persistierende Einschränkung der pulmonalen Abwehrmechanismen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko (46-50). Tuberkulose-induzierte strukturelle Veränderungen wie Fibrosen, Bronchiektasen und Narbengewebe können auch nach erfolgreicher antibiotischer Therapie bestehen bleiben und zu einer irreversiblen Obstruktion beitragen. Die HIV-assoziierte COPD weist demgegenüber ein charakteristisches Muster aus Emphysem, beschleunigtem Funktionsverlust und erhöhtem Risiko für pulmonale Komplikationen auf, unabhängig von der Zigarettenrauchexposition (50).

COPD durch Tabakprodukte

Der Konsum von Tabakprodukten – aktiv oder passiv – bleibt der dominierende Risikofaktor der COPD. Neben dem klassischen Zigarettenrauchen können pränatale und frühkindliche Passivrauchexpositionen bedeutsam sein. Nikotin und oxidativer Stress beeinträchtigen die alveoläre Entwicklung, fördern eine proinflammatorische Mikroumgebung und reduzieren die Fähigkeit, eine altersgerechte maximale Lungenfunktion zu erreichen (51-53). Die wachsende Nutzung von E-Zigaretten ist ebenfalls mit pathophysiologischen Veränderungen assoziiert, darunter Störungen der angeborenen Immunabwehr, Veränderungen der epithelialen Proteom-Expression und der Induktion chronischer Entzündungsreaktionen (54-56). Auch der Konsum von Cannabis wird zunehmend als potentieller Risikofaktor diskutiert, da Studien konsistent auf eine erhöhte Prävalenz von chronischem Husten, Dyspnoe und Zeichen eines Emphysems hinweisen, wenngleich die Datenlage hier bislang heterogen ist (57, 58).

Umweltbedingte COPD

Umwelt- und berufliche Expositionen tragen wesentlich zur Krankheitslast bei. In vielen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen stellt der Einsatz von Biomasse-Brennstoffen wie Holz, Kohle oder Dung eine der wichtigsten Quellen der Lungenbelastung dar (59-62). Feinstaub sowie Ozon gelten als Schlüsselfaktoren für ein reduziertes Lungenwachstum in der Kindheit und die Progression eines Emphysems im Erwachsenenalter (59-63). Auch Waldbrände können durch Feinstaubbelastung sowie toxische Gase ein Risiko darstellen, insbesondere für vulnerable Bevölkerungsgruppen (63, 64). Vor allem aber ist die Exposition gegenüber beruflichen Noxen – insbesondere

Stäuben, Gasen und Dämpfen – in einer Vielzahl von Industrien mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine COPD assoziiert (siehe auch Kapitel 2.1.3).

2.1.3. Arbeitsmedizinische Aspekte

Empfehlung	E 2.	neu Stand 2025
Bei jedem Patienten und bei jeder Patientin mit einer COPD soll eine Arbeitsanamnese hinsichtlich irritativer Dämpfe, Gase, Stäube und Rauche erhoben werden. Dies gilt zum einen retrospektiv, um den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit nicht zu übersehen, und zum anderen prospektiv, um ungünstige Arbeitseinflüsse auf den Krankheitsverlauf zu vermeiden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Etwa 10 bis 15 % der COPD-Erkrankungen weltweit sind beruflichen Tätigkeiten zu zuordnen (65).

In Deutschland (*bzw. Österreich*) wird die COPD in der Liste der Berufskrankheiten wie folgt berücksichtigt:

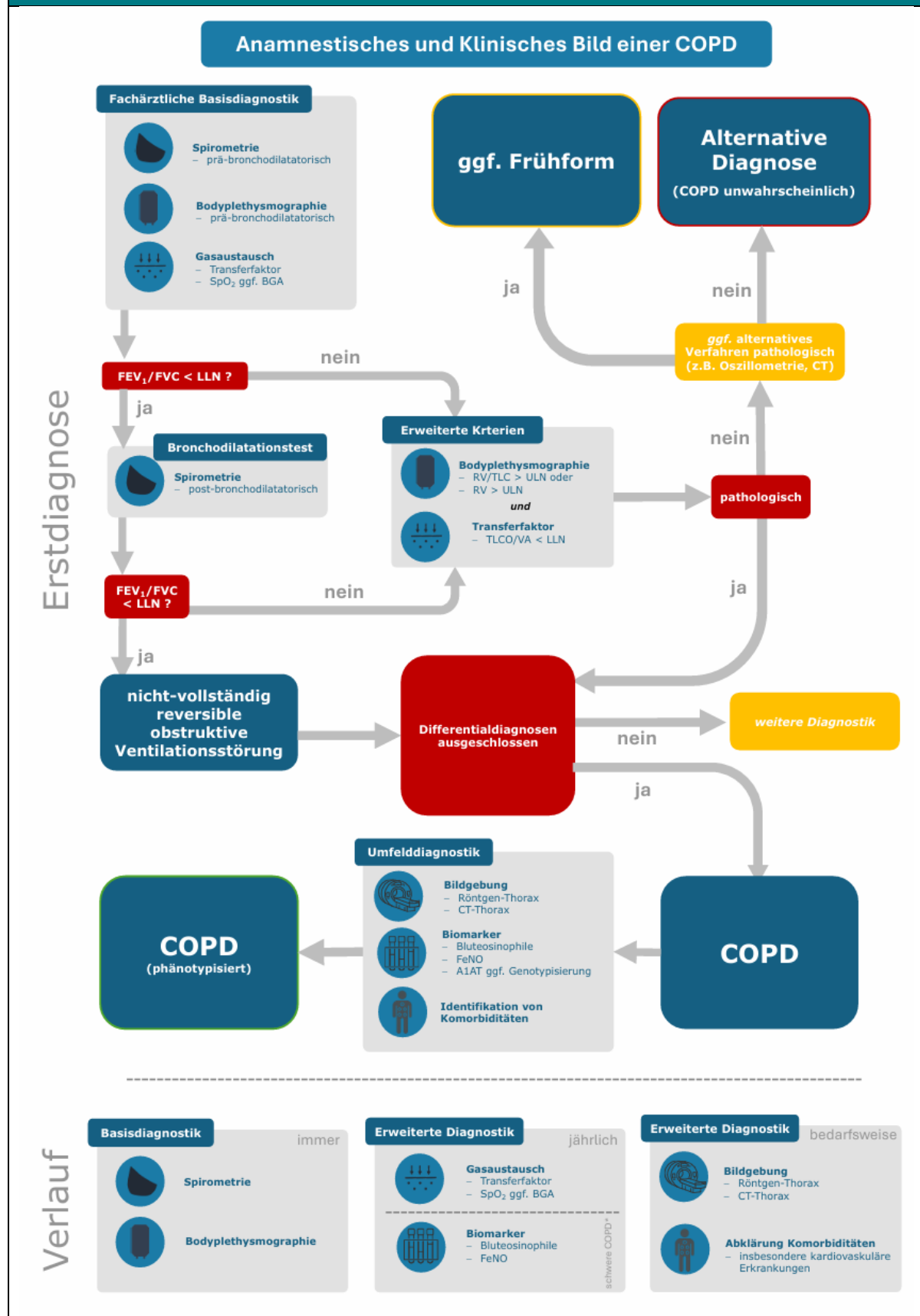
- im Steinkohlebergbau nach 100 FStJ (BK 4111, *Österreich unter 1.7*)
- durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe (BK 4302, *Österreich 1.7*)
- durch Isocyanate (BK 1315, *Österreich unter 1.7*)
- als Folgeerkrankung der Silikose (BK 4101, *Österreich 1.1*) und Asbestose (BK 4103, *Österreich 1.3*)
- bei einer exogen-allergischen Alveolitis (BK 4201, *Österreich 1.8*)
- nach Einwirkung von organischen Stäuben – Byssinose (BK 4202, *Österreich 1.9*)
- nach Einwirkungen von Metall(verbindungen): Vanadium (BK 1107, *Österreich unter 1.7*), Aluminium (BK 4106, *Österreich 1.4*), Cadmium (BK 1104, *Österreich unter 1.7*), evtl. Chrom (BK 1103, *Österreich unter 1.7*), Nickel (BK 4109, *Österreich unter 1.7*) und
- nach Einwirkung von quarzhaltigen Stäuben auch ohne Silikose (BK 4117, *in Österreich unter 1.7 oder Generalklausel*)

Rauchen und anderweitige außerberufliche prädisponierende Faktoren schließen den Verdacht auf und die Anerkennung einer Berufskrankheit nicht aus, denn es gilt die Theorie der rechtlich wesentlichen Bedingung.

Die wissenschaftlichen Begründungen der Berufskrankheiten finden sich auf <https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/Dokumente.html>. Der begründete Verdacht ist anzeigepflichtig.

2.2. Apparative Diagnostik

Abbildung 1: Apparative Diagnostik und Flowchart bei Erstdiagnose COPD und im Verlauf.



2.2.1. Spirometrie/Bodyplethysmographie/Diffusionskapazität

Apparative Diagnostik

Um die Diagnose einer COPD zu stellen, sollte neben der Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine Lungenfunktionsprüfung erfolgen. Diese dient der Dokumentation einer Obstruktion, die von der globalen Initiative GOLD definiert ist als post-bronchodilatatorisch gemessener Quotient $FEV_1/FVC < 0,7$. In Deutschland soll jedoch primär als diagnosesichernd verwendet werden, dass der FEV_1/FVC -Quotient unter der unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN) liegt.

Empfehlung E 3.	neu Stand 2026
Alle Patient:innen mit Verdacht auf COPD sollen eine Ganzkörperplethysmographie mit Bronchodilatationstest sowie Bestimmung des CO-Transferfaktors erhalten.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 4.	neu Stand 2026
Außerdem sollen die Körpergröße einmalig und das Körpergewicht regelmäßig gemessen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Begründung: In der Spirometrie kann bei einer starken Überblähung die Vitalkapazität falsch niedrig imponieren. Als Konsequenz kann der FEV_1/FVC -Quotient $>LLN$ sein, obwohl eine Obstruktion vorliegt (66). Daher kann eine forcierte Spirometrie als alleinige diagnostische Maßnahme bei einigen Patient:innen unzureichend sein, insbesondere, wenn die Diagnose bei bereits vorhandener Überblähung gestellt wird. Darüber hinaus bietet die Messung der Atemwegswiderstände in der Ganzkörperplethysmographie eine Möglichkeit der Erfassung der Funktion der Lunge, die weitgehend mitarbeitsunabhängig in Ruheatmung durchgeführt werden kann. Sie ist deshalb auch bei Verständnisproblemen (z.B. dementielle Entwicklung bei älteren Patient:innen) oder Verständigungsproblemen (z.B. Sprachbarriere) leichter durchführbar. In der fachärztlichen Diagnostik sollte nach Möglichkeit die zur Diagnosestellung notwendige forcierte Spirometrie in einen Untersuchungsablauf eingebettet werden, der gleichzeitig eine genauere (lungenfunktionelle) Phänotypisierung der Erkrankung erlaubt und somit bereits im ersten Untersuchungsschritt die Diagnostik von komplexeren Fällen ermöglicht.

Die Diagnose einer kombinierten, d.h. gemischt obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung erfordert ebenso die Bestimmung der statischen Lungenvolumina mittels Ganzkörperplethysmographie. Eine verminderte Vitalkapazität allein kann den Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung ($TLC < 5.$ Perzentil) nicht erbringen, da sie durch Erhöhung des Residualvolumens bei Überblähung erniedrigt sein kann („inspiratorische verschobene Atemmittellage“), d.h., sie kann nicht allein durch die Spirometrie gestellt werden. Klinische Situationen, in denen eine echte kombinierte Störung besteht, finden sich häufig beispielsweise im Rahmen einer Sarkoidose mit obstruktiver Komponente ($FEV_1/FVC < 5.$ Perzentil) oder nach Lungenresektion bei gleichzeitig bestehender COPD (cave: Überblähung).

Bronchodilatationstest

Empfehlung E 5.	neu Stand 2026
Alle Patient:innen mit Verdacht auf COPD und nachgewiesener obstruktiver Ventilationsstörung sollen einen Bronchodilatationstest erhalten.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Begründung: Beim akuten Bronchodilatationstest können eine einfache (2 Hübe kurzwirksames β_2 -Mimetikum) und eine maximale (4 Hübe) akute Reversibilitäts-Testung unterschieden werden. Der absolute Anstieg in Liter (L), bzw. Milliliter (ml), sowie der Anstieg in Prozent des Ausgangswerts hängen von Alter, Geschlecht, Größe und dem Ausgangswert selbst ab. Die Angabe des Anstiegs in Prozent vom Sollwert ist hingegen von diesen Faktoren weitgehend unabhängig und wird in der aktuellen Empfehlung zur Lungenfunktionsdiagnostik präferiert (66). Dabei wird ein Anstieg um 10 % relativ zum individuellen Sollwert als positiver Test und Indiz der Reversibilität gewertet. Dies unterscheidet sich von den Empfehlungen in der fachärztlichen Leitlinie „Asthma“, auf die auch in der NVL COPD Bezug genommen wird. Dort wird eine Verbesserung von mindestens 200 ml sowie mindestens 12 % des Ausgangswerts vorgeschlagen (66). Bei der COPD-Diagnostik geht es darum, eine signifikante Bronchodilatator-Antwort auszuschließen. Das abweichende Vorgehen für die COPD wird auch deshalb empfohlen, weil das durchschnittliche Alter der Patient:innen höher ist als beim Asthma und dies mit einer erhöhten Schwankung der Messwerte einhergeht.

Nach erfolgter Diagnosestellung sind prä-bronchodilatatorische Lungenfunktionswerte im Verlauf ausreichend. Entgegen einer langen Zeit etablierten Annahme, bieten post-bronchodilatatorische Werte keinen Mehrwert in der Unterscheidung einer Atemwegsobstruktion zwischen Asthma und COPD (67). Auch prä-bronchodilatatorische Werte sind reproduzierbar (68). Eine ausschließlich nach der Testung nachweisbare Obstruktion ist physiologisch nicht plausibel und in der Praxis selten (69). Es ist also sehr unwahrscheinlich, dass der Verzicht auf einen Bronchodilatationstest zu einer Unterdiagnose führt. Dem steht ein deutlich höherer Zeitaufwand entgegen, der bei der klinischen Anwendung realistischerweise berücksichtigt werden muss. Wenn die prä-bronchodilatatorische Spirometrie keine Obstruktion zeigt, ist eine post-bronchodilatatorische Messung nicht erforderlich, außer es besteht ein sehr hoher klinischer Verdacht auf COPD. In diesem Fall könnte ein post-bronchodilatatorischer Anstieg der FVC („volume response“) eine Obstruktion vor allem der kleinen Atemwege aufdecken.

Gasaustausch: Transferfaktor („Diffusionskapazität“)

Empfehlung	E 6.	neu Stand 2026
Bei der Erstdiagnose einer COPD soll zur Einschätzung des Gasaustausches eine Bestimmung des CO-Transferfaktors („Diffusionskapazität“) erfolgen und im Abstand von 12 Monaten wiederholt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 7.	neu Stand 2026
Insbesondere bei therapeutischen Interventionen, die auf den Phänotyp des Emphysems und auf die damit einhergehenden Veränderungen des pulmonalen Kapillarbetts abzielen, soll eine erneute Messung vor Therapiebeginn erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Begründung: Dem Transferfaktor (TLCO) für eingeatmetes Kohlenmonoxid (CO) kommt ein großer Stellenwert in der Charakterisierung der COPD zu. Zum einen erlaubt er eine wenig aufwendige Beurteilung der Gasaufnahmekapazität, die für den funktionellen und klinischen Zustand der Patient:innen von wesentlicher Bedeutung ist (70, 71). Entsprechend weisen sowohl die Ausgangswerte der TLCO als auch ihre Abnahme über die Zeit eine prognostische Bedeutung auf (72). Darüber hinaus korreliert eine geringe TLCO mit Einschränkungen der Leistungsfähigkeit. Interessant sind hier nicht zuletzt Patient:innen, die nur geringe Veränderungen in Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie aufweisen, jedoch eine deutliche Einschränkung der TLCO (73). Somit müssen die Informationen aus diesen Verfahren keineswegs bei allen Patient:innen äquivalent sein und die Änderungen parallel verlaufen. Die Messung des Transferfaktors für CO dient somit nicht nur der Phänotypisierung der COPD und der Differentialdiagnose, sondern stellt auch einen wichtigen Verlaufsparemeter dar, weshalb regelmäßige Wiederholungsmessungen sinnvoll sind.

Die im klinischen Sprachgebrauch übliche Bezeichnung „Diffusionskapazität“ deckt nur einen Teil der zugrundeliegenden Mechanismen ab. Inhomogenitäten der Ventilation, bzw. von Ventilation zur Perfusion, das pulmonal-kapilläre Blutvolumen und der Hämoglobingehalt des Bluts spielen eine wesentliche Rolle. Daher ist der allgemeinere Begriff „Transferfaktor“ vorzuziehen.

Unter allen eingeführten Messgrößen der Lungenfunktion ist keine Größe so eng mit dem Grad eines Lungenemphysems korreliert wie die TLCO (74). Dies tritt vor allem zutage, wenn der volumenbezogene Wert im Sinne des Transferkoeffizienten KCO (Quotient aus TLCO und Alveolarvolumen VA) zur Beurteilung herangezogen wird (75). Insgesamt zeigt sich, dass Transferfaktor bzw. Transferkoeffizient sowie insbesondere deren Kombination mit der Spirometrie verlässlichere funktionelle Hinweise auf das Bestehen eines Lungenemphysems liefert als die Ganzkörperplethysmographie (74, 76).

Das Alveolarvolumen VA wird bei der Messung der TLCO mittels der Verdünnung eines Inertgases bestimmt (70). VA fällt umso geringer aus, je stärker ein Emphysem ausgeprägt ist und je weniger Lungenvolumen durch den Gastransport während eines Single-Breath-

Manövers erreicht werden kann. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass VA und die (über den anatomischen Totraum) korrespondierende Totale Lungenkapazität (TLC_{diffu}) mit den bisherigen Auswerteverfahren unterschätzt werden (77) und dass umgekehrt bei der Ganzkörperplethysmographie die entsprechende Totale Lungenkapazität (TLC_{body}) durch mangelhaften Druckausgleich zwischen Alveolen und Mund überschätzt werden kann.

2.2.2. Weitere apparative Diagnostik

Blutgasanalyse / Sauerstoffsättigung

Empfehlung	E 8.	neu Stand 2026
Bei allen Patient:innen mit Verdacht auf COPD soll eine Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgen. Eine kapilläre Blutgasanalyse ist vorrangig bei Patienten mit nachgewiesener peripherer Hypoxämie, Verdacht auf Überlastung der Atemmuskelpumpe, sowie grundsätzlich bei höherem Schweregrad der COPD sinnvoll.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Begründung: Die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung ist als regelhafter Bestandteil der körperlichen und funktionellen Untersuchung der Patient:innen bei jedem Arztkontakt anzusehen. Die Erhebung mit einem Pulsoxymeter liefert nicht nur Informationen über die Sauerstoffsättigung, sondern auch über die Ruheherzfrequenz, die miterfasst und mitbeurteilt werden sollte. Die kapilläre Blutgasanalyse (BGA) aus dem hyperämisierten Ohrläppchen liefert Informationen zur Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe, die über die periphere Sättigung hinaus gehen und insbesondere für die Frage nach der Notwendigkeit einer Langzeitsauerstofftherapie relevant sein können (78). Eine kapilläre Blutgasanalyse sollte im Rahmen der Erstdiagnostik insbesondere bei solchen Patient:innen erfolgen, bei denen eine Hypoxämie in der peripheren Sättigung bereits nachgewiesen wurde ($SpO_2 \leq 92\%$), bei denen klinisch der Verdacht auf eine Überlastung der Atemmuskelpumpe mit möglicher Hyperkapnie besteht oder bei denen durch eine Hyperventilation eine Hypokapnie zu erwarten ist, sowie grundsätzlich bei höhergradigen Stadien der COPD. Der aus der kapillären BGA erhaltene Hämoglobin-Wert kann bei starker Abweichung vom Sollwert (Polyglobulie oder Anämie) zur Hb-Korrektur der TLCO-Bestimmung verwendet werden.

Bei der kapillären BGA aus dem hyperämisierten Ohrläppchen ist zu beachten, dass der pO_2 -Wert verglichen mit der arteriellen BGA im Mittel um ca. 6 mmHg unterschätzt wird (79) und weiteren Fehlerquellen unterliegt. Dies sollte in der Beurteilung berücksichtigt werden, und vor Einleitung therapeutischer Konsequenzen (LTOT) sollten Wiederholungsmessungen erfolgen (78). Eine weiterer, leicht in der Praxis einsetzbare Messgröße ist das Produkt der fraktionellen peripheren Sauerstoffsättigung mit dem Hb-Gehalt des Blutes (OxyHem), das direkt die Menge des oxygenierten Hb (in g/dl) angibt und einen prädiktiven Wert für die Mortalität bei der COPD hat (80, 81).

Biomarker/ Differentialblutbild

Empfehlung	E 9.	neu Stand 2026
Bei allen Patient:innen mit Verdacht auf COPD soll ein Differentialblutbild erhoben werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		
Empfehlung	E 10.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit schwerer COPD oder einer Mischform der COPD mit Überlappung zu Asthma kann die Messung des FeNO erwogen werden.		
Empfehlung offen; Konsensstärke: starker Konsens		

Begründung: In der Endotypisierung des Asthmas haben das Differentialblutbild und insbesondere die Messung der eosinophilen Granulozyten in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Add-on-Therapien in Form monoklonaler Antikörper sind nur dann erfolgversprechend und verordnungsfähig, wenn ein bestimmtes Biomarkerprofil vorliegt (82). Erhöhte Bluteosinophilenzahlen sind auch mit einer besseren Wirksamkeit einer Steroidtherapie vergesellschaftet, was insbesondere bei Patient:innen mit höhergradiger COPD und eventueller Notwendigkeit einer Triple-Therapie von Bedeutung ist (83-85). Im Umkehrschluss kann davon ausgegangen werden, dass bei einer wiederholt gemessenen Bluteosinophilenzahl von <100/µl eine ICS-Therapie in der Regel keinen zusätzlichen Nutzen bringt und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen dominieren; ein eindeutiger Cut-Off-Wert existiert jedoch nicht.

Unabhängig davon kann insbesondere während einer akuten Exazerbation die aktuelle Bluteosinophilenzahl genutzt werden, um eine gegebenenfalls notwendige orale Steroidtherapie in ihrer Dauer zu verkürzen (86). Falls in einer stabilen Krankheitsphase ein Differentialblutbild kürzlich in einem anderen ärztlichen Behandlungskontext erhoben wurde, kann auf eine erneute Bestimmung gegebenenfalls verzichtet werden, sofern eine Dokumentation der verfügbaren Werte erfolgt ist und die Ergebnisse im Behandlungskontext berücksichtigt werden.

FeNO

Ein erhöhter Gehalt an Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft („fraction of exhaled nitric oxide“, FeNO) kann, ähnlich wie eine erhöhte Bluteosinophilenzahl, Ausdruck einer Typ-2-Inflammation der Atemwege sein. Persistierender Zigarettenkonsum kann die FeNO-Werte senken und muss in der Beurteilung berücksichtigt werden (87, 88). Ein erhöhter FeNO-Wert ist entsprechend der aktuellen fachärztlichen Asthmaleitlinie ein möglicher Baustein zur Diagnose eines Asthmas (82). Insbesondere in differentialdiagnostischen Grenzfällen – oder beim Verdacht auf das Vorhandensein beider Erkrankungen – kann diese zusätzliche Messung im Einzelfall sinnvoll sein. Insbesondere für Patient:innen mit COPD, die aufgrund häufiger Exazerbationen bzw. eines schweren Krankheitsverlaufs für eine mögliche Biologikatherapie in Frage kommen, ist die Messung von Typ-2-Biomarkern unerlässlich (89, 90). Wiederholte Messungen des FeNO, aber auch der Zahl der Bluteosinophilen können sinnvoll sein, da verschiedene Einflussfaktoren wie z.B. Infekte

und akute Exazerbationen, aber auch bestimmte Dauertherapien (ICS, OCS) Einfluss auf die Messwerte nehmen können (24, 91).

Kardiovaskuläre Abklärung

Empfehlung E 11.	neu Stand 2026
Bei Erstdiagnose der COPD sowie im Verlauf sollen Patient:innen mit COPD risikostratifiziert eine kardiovaskuläre Abklärung erhalten.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Begründung: Insgesamt liegt bei mehr als 4 von 5 Patient:innen mit COPD mindestens eine begleitende Erkrankung vor, wobei kardiovaskuläre Komorbiditäten die höchste Prävalenz aufweisen (92, 93). In Hinblick auf eine integrative Versorgung stellt diese Multimorbidität eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar, da dieses überwiegend auf die Behandlung einzelner, eigenständiger Erkrankungen ausgerichtet ist. Patient:innen mit COPD weisen eine etwa zwei- bis dreifach erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auf (94), die überdies eine Assoziation mit dem Schweregrad der COPD zeigt (95). Darüber hinaus gibt es überlappende Symptome wie Dyspnoe oder thorakale Schmerzen, die differentialdiagnostische Probleme bereiten können. Dies führt häufig zur Unterdiagnose begleitender kardialer oder respektive pulmonaler Erkrankungen (96), was jeweils mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Nach Exazerbationen der COPD kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse noch über bis zu einem Jahr deutlich erhöht sein (97). Patient:innen mit COPD sollen daher bei Erstdiagnose sowie im Verlauf risikostratifiziert eine Abklärung und etwaige Therapie analog kardiologischer Leitlinien erhalten.

Besondere diagnostische Situationen und Frühstadien

Empfehlung E 12.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit Risiko für eine COPD, die jedoch die diagnostischen Kriterien nicht erfüllen, soll eine weiterführende Abklärung mittels eines multimodalen Ansatzes erfolgen, insbesondere um Frühstadien rechtzeitig zu erkennen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Begründung: Der Früherkennung von Patient:innen mit COPD kommt eine zunehmende Bedeutung zu. Frühe Stadien lassen sich in der bisherigen Standarddiagnostik jedoch nicht zuverlässig erkennen, da beispielsweise die Spirometrie als wenig sensitiv für die in der Lungenperipherie beginnenden Veränderungen gilt (17, 98). Patient:innen mit einer Frühform einer COPD werden häufig unter den Begriffen „pre-COPD“ oder „early COPD“ zusammengefasst. Bislang existiert noch keine allgemein akzeptierte Definition; in der Praxis wird jedoch häufig eine Einschränkung des Transferfaktors ($<80\%$ des Sollwertes) bei symptomatischen Individuen mit erhaltener Spirometrie ($FEV_1/FVC \geq 0,7$) und bildmorphologischen Zeichen der COPD (Emphysem, verdickte Atemwege) verwendet

(99). Wesentliche pathophysiologische Merkmale in frühen Stadien umfassen neben der peripheren Obstruktion auch einen Elastizitätsverlust der Lunge und eine damit einhergehende Lungenüberblähung. Unter Verwendung erweiterter lungenfunktioneller Diagnostik und KI-Algorithmen lassen sich diese Individuen zuverlässig von gesunden Kontrollen unterscheiden (100).

Im Zusammenhang mit einer frühen Diagnostik sind ferner auch Patient:innen mit erhaltenem Quotienten FEV_1/FVC ($\geq 0,7$) aber reduzierter FEV_1 ($< 80\%$ des Sollwertes) in den Fokus gerückt (PRISm, preserved ratio impaired spirometry), für die ebenfalls ein Mortalitätssignal, zum Teil auf dem Niveau von GOLD1/2-Patient:innen gezeigt werden konnte. (101), Dies ist insofern bedeutsam, ein Mortalitätssignal auf dem Niveau von GOLD1/2-Patient:innen gezeigt werden konnte (3). Derzeit liegen noch keine überzeugenden Daten für den Erfolg eines frühen Beginns einer Pharmakotherapie vor. Daher kommt Lebensstiländerungen in diesen Risikopopulationen erhebliche Bedeutung zu. Dies umfasst insbesondere den Verzicht auf inhalative Noxen, aber auch möglicherweise eine Gewichtsreduktion und einen konsequenten Impfschutz. Adipöse mit restriktiver Komponente ihrer funktionellen Störung finden sich vermehrt in der PRISm-Gruppe.

Daher sollte man immer auch die Möglichkeit einer (zusätzlichen) adipositasbedingten Atemwegsobstruktion im Auge behalten, die mittels Ganzkörperplethysmographie zu erkennen ist (102, 103). Darüber hinaus führt die frühzeitige Erkennung symptomatischer Patient:innen nachweislich zu einem besseren klinischen Verlauf, was sich hauptsächlich auf die (frühere) fachärztliche Behandlung zurückführen lässt (104). Zur frühen Identifikation der genannten lungenfunktionellen Muster sind die folgenden, allerdings derzeit noch wenig eingesetzten Techniken der Oszillometrie und Kapnovolumetrie im klinischen Alltag vielversprechend.

Oszillometrie

Bei der Oszillometrie handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur Lungenfunktionsprüfung, das in Ruheatmung durchgeführt wird. Diese wird durch extern erzeugte Schallwellen in einem Frequenzbereich von typischerweise 5 bis 40 Hz überlagert, was eine Zerlegung der Atemwegswiderstände und Elastizitätskomponenten der Lunge in periphere und zentrale Anteile ermöglicht. Es konnte gezeigt werden, dass bei etwa 2/3 der Raucher mit Risiko für die Entwicklung einer COPD bereits Atemwegswiderstandserhöhungen (R5-20, Frequenzabhängigkeit der Resistance) in der Lungenperipherie vorliegen, obgleich in der Spirometrie keine Obstruktion nachweisbar ist (105). Bei Patient:innen mit COPD lassen sich diskordante Veränderungen mit einem stärkeren Abfall der Elastizitätskomponente (A_x , Reaktanzfläche) im Vergleich zum Widerstandsanstieg (R5-20) nachweisen (106). Im Gegensatz dazu findet sich beim Asthma ein konkordanter Anstieg von A_x und R5-20 (107), so dass die Oszillometrie nicht nur in der Früherkennung, sondern auch der Differentialdiagnostik obstruktiver Lungenkrankheiten einen potentiellen Mehrwert aufweist.

Nach aktuellen Daten der HANSE-Kohorte ermöglichte die Oszillometrie die Identifikation einer Atemwegsdysfunktion bei erhaltener Spirometrie, diese war zudem mit strukturellen Atemwegsveränderungen, eingeschränkter Lebensqualität sowie metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (108). Zudem zeigen Daten

aus den bevölkerungsbasierten KORA- und SHIP-Kohorten, dass eine oszillometrisch nachweisbare Erhöhung des Atemwegswiderstands bei Rauchern mit normaler Spirometrie eine beschleunigte Lungenfunktionsverschlechterung und ein erhöhtes Risiko für spätere spirometrische Auffälligkeiten vorhersagt (109).

Kapnovolumetrie

Die Kapnovolumetrie umfasst die Messung der CO₂-Konzentration in der Ausatemluft während Ruheatmung. Es lassen sich folgende Phasen unterscheiden: Phase I, bevor CO₂ nachweisbar ist; Phase II, die den Anstieg des Partialdrucks im Volumen der Bronchien widerspiegelt; Phase III, die dem alveolären Plateau entspricht. Bei Patient:innen mit COPD liegt aufgrund der ungleichmäßig verteilten peripheren Obstruktion und Lungenelastizität eine inhomogene Belüftung vor, die sich auch in einem übermäßig steilen Anstieg der Phase III bemerkbar macht. Es konnte gezeigt werden, dass das Verfahren speziell gegenüber den Ventilationsstörungen bei COPD sensitiv ist (110, 111). Ferner ließen sich für verschiedene Parameter Entsprechungen unter den konventionellen Lungenfunktionsparametern identifizieren, was die Interpretation erleichtert (112). Attraktiv an dem Verfahren ist auch, dass in einigen Geräten die CO₂-Konzentration innerhalb eines Ultraschall-Spirometers gemessen werden kann, so dass kein spezieller Sensor und kein spezielles Gerät erforderlich sind.

Spiroergometrie

Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Sauerstoffaufnahme: VO₂peak, Leistung: Watt) ist bei Patient:innen mit COPD durch multiple Faktoren eingeschränkt, die sich mittels Spiroergometrie quantifizieren und objektivieren lassen. Die Durchführung einer Spiroergometrie kann darüber hinaus zum Erfassen einer dynamischen Überbähung sinnvoll sein, die durch eine Zunahme des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) bei gleichzeitiger Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC) unter Belastung charakterisiert ist. Diese geht häufig mit einer Reduktion von Atemzugvolumen und Atemreserve sowie einem erhöhten PaCO₂ einher (113). Auch die prognostische Aussagekraft kann verbessert werden, wenn statt des 6-Minuten-Gehtests spiroergometrische Parameter für die Beurteilung der Belastbarkeit verwendet werden (114).

Weitere Verfahren

Darüber hinaus sind Verfahren klinisch verfügbar, deren Stellenwert derzeit auf wissenschaftliche Fragestellungen beschränkt ist. Hierzu zählen beispielsweise Gasauswaschverfahren (single bzw. multiple breath washout) und die Elektrische Impedanztomographie. Andere Techniken wurden teils wegen unzureichender Ergebnisse bei der COPD, teils auch wegen des hohen Aufwandes verlassen oder nicht weiter verfolgt (kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung, Unterbrechermethode, Ösophagusballon). Für spezielle Fragestellungen kommt der Bestimmung der Atemmuskelfkraft klinische Bedeutung zu, bezüglich derer auf die Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga verwiesen wird (66).

Referenzwerte

Empfehlung	E 13.	neu Stand 2026
Die Beurteilung der Lungenfunktion soll auf dem Boden der GLI-Referenzwerte erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Zwischenzeitlich existieren für fast alle Lungenfunktionsparameter komplexe statistische Referenz-Modelle, einschließlich Spirometrie (115), Transferfaktor (116) und statischer Lungenvolumina (117). Lediglich für die Referenzwerte der Atemwegswiderstände muss noch auf konventionelle Gleichungen zurückgegriffen werden (66). Für die Diagnosestellung der COPD ist weltweit immer noch die Verwendung fester Grenzwerte wie $FEV_1/FVC < 0,7$ geläufig. Dies führt jedoch zu altersbedingten Fehldiagnosen, d.h. Überdiagnosen bei älteren Menschen sowie Unterdiagnosen bei jungen Menschen (118, 119). Die Verwendung des LLN (lower limit of normal) ermöglicht es, zu entscheiden, ob mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ein pathologischer Wert vorliegt, da hier die altersbezogen höhere Streuung der Messwerte berücksichtigt wird.

Die Angabe der Abweichung vom Referenzwert erfolgt dabei idealerweise nicht mehr in Form einer Prozentangabe, sondern als sog. z-Score. Dieser gibt an, um wie viele Standardabweichungen ein Messwert vom Sollmittelwert abweicht. LLN entspricht dem 5. unteren Perzentil und einem z-Score von -1,645 Standardabweichungen nach unten. Bei longitudinalen Vergleichen, beispielsweise Verlaufskontrollen, sind intraindividuelle Veränderungen in der Regel aussagekräftiger als Querschnittsvergleiche mit Normalkollektiven. Hierfür sind die z-Scores besonders gut geeignet, da sie einen für Alter und Streuung besser adjustierten Vergleich erlauben.

Ferner sollte beachtet werden, dass Einzelmessungen zunächst oberhalb des populationsbasierten Mittelwertes liegen, dann jedoch im Verlauf der Erkrankung deutlich abfallen können, während sie immer noch oberhalb des LLN verbleiben. In die Sollwertberechnung geht neben Alter, Ethnie und Geschlecht insbesondere auch die Körpergröße ein. Diese sollte ebenso wie das Gewicht nicht nur anamnestisch erfragt, sondern tatsächlich gemessen werden. Die Messung des Körpergewichts sollte regelmäßig, mindestens jedoch einmal jährlich wiederholt werden, um eine pulmonale Kachexie oder einen Gewichtsverlust als Zeichen einer B-Symptomatik rechtzeitig zu erkennen. Auch eine Gewichtszunahme als möglicher Ausdruck einer ungesunden Ernährung, eines Bewegungsmangels oder als Konsequenz einer medikamentösen Therapie (orale Kortikosteroide) sollte erfasst werden, um entsprechende Maßnahmen mit den Patient:innen zu besprechen.

Zusammengefasst sollten also in der Lungenfunktionsdiagnostik zur Diagnosestellung einer COPD z-Score-basierte Verfahren auf dem Boden der GLI-Sollwerte verwendet werden. Deren Implementierung lässt sich leicht softwareseitig lösen und wird von allen relevanten Geräteherstellern auf dem deutschen Markt angeboten. Für die Schweregradeinteilung sollte zum gegenwärtigen Zeitpunkt gleichwohl eine Einteilung analog der GOLD-Empfehlungen in Prozent des Sollwertes (nicht der z-Scores) erfolgen

(siehe Abschnitt 2.3), um die Kompatibilität mit anderen etablierten Beurteilungen und international durchgeführten Studien zu erhalten.

2.2.3. Thorakale Bildgebung

Empfehlung	E 14.	neu Stand 2026
Eine CT-Thorax Untersuchung soll bei Patient:innen mit COPD bei Diskrepanz zwischen Symptomatik und Lungenfunktion sowie bei häufigen Exazerbationen oder chronischer Mucusproduktion zur Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

2.2.3.1. Stellenwert der Computertomographie des Thorax bei COPD

Die Thorax-Computertomographie (CT) hat bei Patient:innen mit COPD heute einen Stellenwert, der weit über die alleinige Diagnostik von Atemwegserkrankungen hinausgeht (120). Während physiologische Messungen wie die Spirometrie ihre Grenzen haben und oft als Methode zur späten Erkennung angesehen werden, haben sich fortschrittliche bildgebende Verfahren, insbesondere die quantitative Thorax-CT, als vielversprechend für die Erkennung früher struktureller Veränderungen im Zusammenhang mit der COPD erwiesen (108, 121). Sie ist ein zentrales Instrument zur differenzierten Phänotypisierung (122, 123), zur Erfassung relevanter pulmonaler und extrapulmonaler Komorbiditäten (124) sowie zur Abschätzung des Risikos eines progressiven Lungenfunktionsverlusts, insbesondere bei Rauchern, die noch keine spirometrisch gesicherte COPD aufweisen (125, 126).

Die Kombination hochauflösender Bildgebung mit den zunehmend in Studien etablierten, auf künstlicher Intelligenz (KI) basierenden Auswertungsverfahren ermöglicht eine präzisere Risikostratifizierung und unterstützt eine individualisierte Patientenversorgung (108, 127). Darüber hinaus spielt die CT eine Schlüsselrolle im Lungenkrebscreening, vor allem bei Rauchern mit COPD, die die Screeningkriterien gemäß dem aktuellen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7301/2025-06-18_KFE-RL_Einf-Lungenkrebsfrueherkennung-Niedrigdosis-CT-Raucher.pdf) erfüllen.

Für die genannten Indikationen wird die native Multidetektor-CT (MDCT) des Thorax mit hochauflösenden Rekonstruktionen von etwa 1 mm isotropischer Voxelgröße in Inspiration empfohlen (128). Dieselbe Serie kann bei klinischer Indikation in expiratorischem Atemanhalt wiederholt werden, um Hinweise auf einen tracheobronchialen Kollaps und das sog. „air trapping“ zu bekommen. Für die visuelle Bildanalyse sollen multiplanare Reformatierungen und (Maximum Intensity Projection) MIP-Rekonstruktionen zur Verfügung stehen. Für Betrachtung und quantitative Analyse sind sowohl kanten- als auch flächenbetonte Rekonstruktionen anzufertigen. Die CT muss durch einen erfahrenen Thoraxradiologen visuell beurteilt werden. Da die visuelle Analyse aber insbesondere bei geringen regionalen Unterschieden der Emphysemverteilung benutzerabhängig und fehleranfällig ist, soll sie durch eine computergestützte

quantitative Analyse (qCT) mit geeigneter Software ergänzt werden (128). Die Gabe eines Kontrastmittels ist in der Regel nur bei Verdacht auf zentrale Tumoren oder eine Lungenembolie erforderlich.

Die CT des Thorax liefert bei den folgenden Aspekten therapierelevante diagnostische Informationen bei COPD:

2.2.3.1.1. Lungenemphysem

Die CT ist der Goldstandard zur Diagnostik und Quantifizierung des Lungenemphysems (129, 130) insbesondere im Rahmen der Evaluation vor einer Lungenvolumenreduktion (LVR). Emphysemareale werden in der quantitativen CT als Regionen verminderter Dichte definiert, typischerweise als Lungen-Voxel mit Werten unter –950 Hounsfield-Einheiten (HU) in Inspiration (129, 130). Die CT ermöglicht eine exakte Beurteilung der Emphysemverteilung (z. B. kranio-kaudal, homogen vs. heterogen) sowie der Integrität der Interlobärfissuren. Beide Parameter sind entscheidend für die Auswahl geeigneter Kandidaten für endoskopische oder chirurgische LVR-Verfahren (siehe 5.1).

2.2.3.1.2. Bronchiektasen

Bronchiektasen sind ein häufiger und klinisch relevanter Begleitbefund bei Patient:innen mit COPD, mit einer in Studien berichteten Prävalenz von bis zu 50 % (131). Bei einem CT-morphologischen Nachweis – insbesondere bei klinischem Verdacht oder disproportionalen Symptomen – sollte eine weiterführende Abklärung sowie eine Therapieanpassung gemäß den aktuellen Empfehlungen im [Kapitel „Bronchiektasen“] erfolgen.

2.2.3.1.3. CT zur Diagnose und Früherkennung einer COPD

Zunehmend anerkannt ist die klinische Relevanz von CT-morphologischen Veränderungen wie Emphysem oder Bronchialwandverdickung auch bei Patient:innen ohne spirometrisch nachgewiesene Obstruktion (108, 126). Personen mit respiratorischen Symptomen und entsprechenden CT-Befunden zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für respiratorisch-bedingte sowie Gesamt-Mortalität, häufigere Exazerbationen und einen beschleunigten Lungenfunktionsverlust (20). Darüber hinaus gelten weitere CT-Parameter wie „Mucus Plugging“, „nicht-emphysematöses Air Trapping“ und Zeichen einer kleinen Atemwegsdysfunktion als prognostisch relevante Befunde. Diese Veränderungen sind prädiktiv für Krankheitsprogression und Lungenfunktionsverlust sowohl bei manifester COPD als auch bei Prä-COPD (125, 126).

2.2.3.1.4. CT zur Planung von Lungenvolumenreduktion (LVR)

Empfehlung	E 15.	neu Stand 2026
Die native hochauflösende Spiral-CT der Lunge soll in der LVR-Evaluation in oder in Absprache mit auf COPD-spezialisierten Zentren erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Aufgrund des hohen klinischen Bedarfs hat sich neben der etablierten chirurgischen Lungenvolumenreduktion ein großes Spektrum an interventionellen Therapiemöglichkeiten entwickelt, das endoskopische und chirurgische Optionen umfasst. Der Therapieerfolg beruht dabei auf der Auswahl geeigneter Patient:innen und der jeweils individuell am besten geeigneten interventionellen Methode anhand einer Vielzahl klinischer und radiologischer Kriterien auf der Basis eines Diagnose- und Therapiealgorithmus. Hierbei spielt die native hochauflösende Spiral-CT der Lunge mit anschließender quantitative CT-Analyse für die Emphysemverteilung, die Lungenlappen-Volumetrie und die Beurteilung des Fissurenstatus eine zentrale Rolle. Die interdisziplinäre Planung und Durchführung der LVR wird in Zentren durchgeführt, die auf Patient:innen mit COPD spezialisiert sind (128).

2.2.3.1.5. Erfassung von Komorbiditäten

Die COPD ist durch das häufige Auftreten eines breiten Spektrums an Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen, charakterisiert. Ein wesentlicher Vorteil der Thorax-CT ist die Möglichkeit, relevante extrapulmonale Befunde simultan und ohne zusätzliche Strahlenexposition zu erfassen (132). Hierzu zählen beispielsweise die Quantifizierung des Koronarkalks zur kardiovaskulären Risikostratifizierung (133), die Beurteilung der Osteoporose (134, 135), die Erfassung der Skelettmuskelmasse als Hinweis auf Sarkopenie (136), sowie der Nachweis interstitieller Lungenveränderungen (ILA) (137).

2.2.3.1.6. Lungenkrebs-Screening

Empfehlung	E 16.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD und bestehender Screening-Indikation gemäß G-BA Krebsfrüherkennungs-Richtlinie soll eine LDCT des Thorax zur Lungenkrebsfrüherkennung durchgeführt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Empfehlung	E 17.	neu Stand 2026
Bei Teilnehmer:innen des Lungenkarzinomscreenings mit respiratorischen Symptomen und strukturellen Veränderungen im Low-Dose-CT, wie beispielsweise Emphysem, soll bei bisher nicht diagnostizierter COPD eine weiterführende COPD-Diagnostik (siehe Abschnitt Diagnostik) erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die low-dose CT zur Früherkennung des Lungenkarzinoms bei Personen zwischen 50 und 75 Jahren mit hohem Risiko (25 Jahre Rauchdauer, mindestens 15 Packungsjahre, <10 Jahre Exraucher) empfohlen. Das Lungenkrebscreening wird mittels einer nativen low-dose-CT (LDCT) des Thorax nach der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung des BMUKN von 2024 (<https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/162/VO.html>) und der gänderten G-BA Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) von 2025 (<https://www.g-ba.de/downloads/39->

261-7301/2025-06-18_KFE-RL_Einf-Lungenkrebsfrueherkennung-Niedrigdosis-CT-Raucher.pdf) durchgeführt und wird voraussichtlich ab dem 01.04.2026 durch die gesetzliche Krankenversicherung finanziert.

Da die COPD in der Regel ätiologisch eng mit dem Rauchen verknüpft ist, qualifiziert sich ein großer Teil der Patient:innen mit COPD für dieses Screening-Programm. Die Globale Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) empfiehlt Patient:innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eine Lungenkrebsvorsorgeuntersuchung (3). Bei 865 Teilnehmer:innen des Pamplona International Early Lung Cancer Action Program (PIELCAP) mit einer nach GOLD definierten obstruktiven Lungenerkrankung (FEV_1/FVC nach Bronchodilatator $< 0,70$) ermöglichte die Diagnose von Lungenkrebs im Frühstadium eine gute Überlebensrate (138).

Zudem ist ein low-dose CT-Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs auch eine Möglichkeit, Teilnehmer mit noch-nicht diagnostizierter COPD zu identifizieren. Die Unterdiagnostizierung von COPD ist allgemein bekannt, und es wurde geschätzt, dass 71,2–86,5 % der Personen mit COPD nicht diagnostiziert sind (139-141). Die schlechte Prognose bei Lungenkrebs hängt weitgehend damit zusammen, dass die Diagnose erst gestellt wird, wenn die Krankheit bereits fortgeschritten ist. In ähnlicher Weise wird die Diagnose COPD oft erst gestellt, wenn die Funktionsreserve eingeschränkt ist oder Komplikationen aufgetreten sind. Der Anteil unterdiagnostizierter COPD in der LDCT-Lungenkrebsfrüherkennungspopulation in der englischen SUMMIT-Studie lag bei 20,8% (142). Jedoch gibt es noch keinen Konsens, bei welchen low-dose CT-Befunden in einem strukturierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm (z.B. Prozentsatz des Emphysems, Bronchialwanddicke oder Air trapping) in Zusammenhang mit anamnestischer Dyspnoe eine pneumologische Abklärung empfohlen werden soll. Neue Erkenntnisse hierzu werden unter anderem in der multizentrischen deutschen HANSE-Studie in 2026 erwartet (143).

2.2.3.2. Röntgendiagnostik bei COPD

Empfehlung	E 18.	neu Stand 2026
Eine konventionelle Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen oder eine native low-dose CT-Thorax-Untersuchung sollte bei Erstdiagnostik einer COPD erfolgen.		
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Die Leitliniengruppe schließt sich den Empfehlungen der NVL an, dass die konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme bei der Erkennung differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen wie Lungenkarzinom, Tuberkulose, fortgeschrittener interstitieller Lungenerkrankungen oder einer kardialen Stauung hilfreich sein kann. Ausgeprägte Emphysemlasen und pleurale Veränderungen sind ebenfalls erkennbar. Die CT-Thorax-Untersuchung der Lunge, falls verfügbar, weist im Vergleich zu der konventionellen Röntgen-Thorax-Untersuchung eine höhere Sensitivität und Spezifität der Bestimmung von Art, Ausmaß und Verteilung von Emphysem und bronchialen Anomalien auf (144).

2.2.4. Alpha-1-Antitrypsinmangel

Empfehlung	E 19.	neu Stand 2026
Patient:innen, bei denen eine COPD diagnostiziert wurde, sollen einmalig auf einen Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) untersucht werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung		

Die aktuellen GOLD-Empfehlungen folgen den Empfehlungen der Lancet-Kommission für COPD (17) und teilen die COPD nach ätiologischen Kriterien ein. Hier ist die „genetically determined COPD – COPD-G“ die erste genannte Gruppe, als deren Hauptvertreter der schwere AATM genannt wird (145). Patient:innen mit einem schweren AATM (Serumspiegel < 11 µMol, umgerechnet 0,57 g/l) neigen zur Entwicklung eines Lungenemphysems, insbesondere dann, wenn sie rauchen (146). Bis zum 40. Lebensjahr entwickeln nur 5 – 8 % der Nichtraucher mit schwerem AATM-Mangel ein Emphysem, bei Rauchern beträgt die Prävalenz zu diesem Zeitpunkt aber bereits 67 % (147).

Laut den Empfehlungen der WHO sollte jeder Patient/in mit COPD einmal im Leben auf das Vorliegen eines AATM untersucht werden (148). Dies ist insbesondere deswegen wichtig, weil sich hieraus Folgen bezüglich der Beratung des Patient:innen hinsichtlich Prognose und Verhaltens ergeben, sowie spezifische therapeutische Maßnahmen ableitbar sein können.

Bezüglich der Beratung des Patient:innen ist zu konstatieren: Für alle aktiv rauchenden Individuen gilt die absolute Notwendigkeit eine vollständigen Rauchstopps. Darüber hinaus gibt es aber eine Reihe von Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass das Wissen um den eigenen genetischen Status (insbesondere bei Patient:innen mit einem homozygoten Mangel) dazu führen kann, dass sie häufiger und erfolgreicher versuchen, das Rauchen aufzugeben (149-152). Das Wissen um den genetischen Status der betroffenen Individuen ist prognostisch relevant. Patient:innen mit AATM-assoziiierter Lungenerkrankung sterben häufiger an der eigentlichen Lungenerkrankung (153), wohingegen solche mit einer Raucher-assoziierten COPD (in Abhängigkeit vom spirometrischen Stadium) häufig auch an kardiovaskulären Erkrankungen versterben (154).

Es gibt in Deutschland zwei zur Substitution zugelassene und verfügbare Präparate, die bei einer durch einen schweren AATM verursachten, progressiven Lungenerkrankung zum Einsatz kommen können. Die Bestimmung des AAT-Serumspiegels im infektfreien Intervall (AAT ist ein Akut-Phase-Protein) ist der am besten geeignete Screening-Test (155, 156); diese Methode geht mit geringem Aufwand (Blutentnahme), geringen Kosten und einer flächendeckenden Verfügbarkeit einher. Zur finalen Diagnose des AATM sollte immer die Kombination zweier unabhängiger Methoden (DNA-Ebene, Proteinebene) verwendet werden (157).

Patient:innen mit einem gesicherten schweren AATM sollten engmaschig kontrolliert werden. Zu den notwendigen Untersuchungen und Intervallen wurden Empfehlungen publiziert (156). Es kann sinnvoll sein, sie zur weiteren Beratung und ggf. Therapie in einem

Alpha-1-Zentrum vorzustellen. Hierbei handelt es sich um in Deutschland tätige Ärzte in Praxen und Kliniken, die sich unter dem Dach der Atemwegsliga zusammengeschlossen haben, um durch ihre Expertise die bestmögliche Betreuung von Patient:innen mit AATM zu erreichen (158).

2.3. Schweregradeinteilung der COPD

2.3.1. Symptomerfassung

Empfehlung	E 20.	neu Stand 2026
Die Symptomerfassung von Patient:innen mit COPD soll die Inhalte validierter Fragebögen (CAAT, mMRC) enthalten.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Begründung: Da die Ausprägung der Atemflusslimitierung nicht immer mit der subjektiven Symptomatik und Krankheitslast von Patient:innen mit COPD zusammenhängt (159), sollten validierte Fragebögen verwendet werden, um die Symptome zu erfassen. Die GOLD-Initiative empfiehlt die standardisierte Erfassung der Luftnot mittels „modified Medical Research Council“ (mMRC) oder der Symptomlast mittels Chronic Airways Assessment Test Fragebogens (CAAT™). Dabei ist anzumerken, dass der frühere COPD Assessment Test (CAT™) inzwischen umbenannt wurde in CAAT™; entsprechend sind die Ergebnisse gleichwertig und austauschbar. CAAT™ und mMRC werden benutzt, um Patienten mit geringer Exazerbationslast in die Gruppen GOLD A oder GOLD B einzuteilen.

Der mMRC-Fragebogen adressiert mittels einer einzigen Frage Dyspnoe-bezogene Symptome in fünf Stufen und quantifiziert derart die Schwere der Erkrankung (35). Da über die Kurzatmigkeit hinaus weitere Symptome maßgeblich zur Krankheitslast beitragen, wurden multidimensionale Fragebögen wie der CAAT entwickelt (160). Im CAAT werden acht Fragen zu Symptomen oder Einschränkungen gestellt, deren Antworten jeweils von 0 bis 5 reichen, so dass sich ein stärker aufgefächerter Gesamtscore von 0 bis 40 Punkten ergibt. Neben Husten und Auswurf werden Aktivität und Schlafqualität abgefragt, vor allem aber die Belastungsluftnot (Frage 4), die sich oft bei der COPD als besonders aussagekräftig erweist.

Allerdings ist keiner der beiden Fragebögen direkt für eine Therapiesteuerung validiert, und es gibt keine randomisierten Studien, die zeigen, welcher der beiden Fragebögen zum Zweck der Therapiesteuerung über- oder unterlegen ist. Dennoch können beide Verfahren zur Erfolgskontrolle einer Therapie eingesetzt werden und weisen eine Assoziation mit dem Mortalitätsrisiko auf (36, 161). Bei der Verwendung beider Tests sollte man sich dessen gewärtig sein, dass sie zwar gut miteinander korrelieren, die von GOLD angegebenen Cut-off-Werte jedoch nicht gleichwertig sind, so dass im Mittel unterschiedliche Einteilungen in die Gruppen A und B resultieren.

In Ergänzung wurde von der NVL COPD ein erweitertes Erhebungsinstrument der klinischen Symptomatik entwickelt, das allerdings ebenfalls nicht validiert ist und somit als offene Empfehlung anzusehen ist (2).

2.3.2. Erfassung von Exazerbationen

Empfehlung E 21.	neu Stand 2026
Die Exazerbationshistorie soll anamnestisch erfasst werden. Eine strukturierte Erfassung (MEP-Fragebogen) ist dabei sinnvoll und kann bei der Identifikation von Exazerbationen helfen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Begründung: Die Therapieziele der COPD sind wesentlich auf die Reduktion der Zahl und Schwere der Exazerbationen gerichtet, die in engem Zusammenhang mit der Morbidität, der langfristig progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion und der Mortalität stehen (162-166). Vorangegangene Exazerbationen sind dabei der stärkste Prädiktor künftiger Exazerbationen (165, 167).

Zwecks optimaler Aussagekraft sollte die anamnestische Erfassung in standardisierter Weise erfolgen. Allerdings gibt es derzeit keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich der Modalitäten. Im deutschsprachigen Raum wird durch die NVL die Verwendung des Fragebogens „Monitoring Exacerbation Probability“ (MEP) empfohlen (38).

2.3.3. Schweregradeinteilung der COPD

Empfehlung E 22.	neu Stand 2026
Die Schweregradeinteilung der COPD soll vierstufig (1-4) anhand der spirometrischen FEV ₁ -Werte in % des mittleren Sollwertes gemäß den Kriterien von GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) erfolgen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung E 23.	neu Stand 2026
Zur Risikostratifizierung sollen Patient:innen anhand von Symptomlast und Exazerbationshistorie in drei Gruppen (A, B und E) unterteilt werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Der begründete Verdacht auf eine obstruktive Atemwegserkrankung besteht, wenn der gemessene Wert des Quotienten FEV₁/FVC im Vergleich zu den Sollwerten einer Population lungengesunder Personen unterhalb der unteren 5. Perzentile liegt, mit anderen Worten der Wert nur mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% unter Gesunden vorkommt (weniger als 1 in 20 Personen). Äquivalent zu diesem Kriterium ist

ein z-Score kleiner als -1,645 bzw. ein Wert von FEV_1/FVC kleiner als das „Lower Limit of Normal“ (LLN).

Sofern gemäß dem FEV_1/FVC -Kriterium ein Verdacht besteht und im Sinne einer COPD abgeklärt ist, wird der Grad der Einschränkung (Schweregrad) anhand von FEV_1 bestimmt, und zwar relativ zu den mittleren Sollwerten der gesunden Referenzpopulation. Hierbei soll die Graduierung nach GOLD 1-4 mit ihren Grenzwerten von 80%, 50% und 30% des Sollwertes beibehalten werden (1: $\geq 80\%$, 2: $< 80\%$ und $\geq 50\%$; 3: $< 50\%$ und $\geq 30\%$; 4: $< 30\%$). (3) Zum einen ist diese Einteilung sehr gut etabliert und auch nicht-pneumologischen Fachärzten vertraut, zum anderen zeigte sich in Analysen von Daten der COPD-Kohorte COSYCONET (168) durch das Leitlinienkomitee bei der Wahl anderer Grenzwerte kein verbesserter klinisch-prädiktiver Wert anderer Einteilungen.

Drei Punkte gilt es noch zu beachten. Die Spirometrie soll in Übereinstimmung mit GOLD post-bronchodilatatorisch erfolgen, um den irreversiblen Anteil der Obstruktion zu erfassen (3). Als Sollwerte sollen diejenigen der GLI (Global Lung Function Initiative) verwendet werden, da sie die Charakteristika europäischer Populationen gut abdecken und neueren Ursprungs sind (115). Ferner soll, anders als von GOLD empfohlen (3), für FEV_1/FVC nicht das fixe Kriterium von $< 0,7$ Verwendung finden, sondern die alters-, größen- und geschlechtsangepasste individuelle untere 5. Perzentile (LLN) (siehe hierzu den Abschnitt „Diagnostik“).

Die meisten Zulassungsstudien für COPD-Therapien stammen aus dem angloamerikanischen Raum und fußten auf dem Kriterium $FEV_1/FVC < 0,7$ für das Bestehen einer COPD, so dass sich die Populationen von solchen unterscheiden können, die LLN als Kriterium verwenden. Jedoch ist die auf der Basis von FEV_1 erfolgende Graduierung in GOLD 1-4 davon nicht berührt. Diese Graduierung wurde beibehalten, da sie die klinische Situation am besten beschreibt, im Sinne einer noch vorhandenen Kapazität der Lungenfunktion im Vergleich zu den Mittelwerten einer Referenzpopulation. Im Gegensatz dazu erscheint die teilweise vorgeschlagene Graduierung von FEV_1 auf Basis von Perzentilen (äquivalent Z-Scores) relativ zur Referenzpopulation für eine klinische Einstufung weit weniger geeignet. Die Verwendung der vierstufigen Graduierung in GOLD 1-4 bleibt somit weiterhin sinnvoll, zumal sie eine Vereinheitlichung der Befunde unterstützt. Vorgeschlagen wird auch die Graduierung des Transferfaktors TLCO (Diffusionskapazität) in Prozent des Sollwertes, analog FEV_1 . Der erwartete klinische Nutzen läge darin, dass speziell bei Werten unterhalb von 50% des Sollwertes die Wahrscheinlichkeit eines (weiter abzuklärenden) Lungenemphysems steigt.

Vor allem aber sollte man sich dessen gewärtig sein, dass der intraindividuelle, longitudinale Vergleich aussagekräftiger ist als der interindividuelle Vergleich, dessen Aussage von der Validität der verwendeten Sollwerte abhängen kann. Zur Beurteilung des Schweregrads, vor allem aber der Progression einer COPD sollten somit regelmäßige funktionelle sowie klinische Verlaufskontrollen erfolgen, um eine zeitliche Sequenz zu erhalten.

Neben der Lungenfunktion ist die Belastung durch Symptome und Exazerbationen ein zentraler Faktor in der klinischen Beurteilung und Prognose einer COPD. Zwecks ihrer Kategorisierung ist die Einteilung nach GOLD am weitesten verbreitet. Dies umfasst eine Oberklasse mit niedrigem Exazerbationsrisiko, die wiederum in eine Gruppe mit niedriger

Symptomenlast (A) und eine solche mit hoher Symptomenlast (B) eingeteilt wird. Dem steht eine Gruppe mit hohem Exazerbationsrisiko gegenüber (E), bei der nicht mehr nach Symptomenlast differenziert wird. Ein hohes Exazerbationsrisiko war bis zu dem GOLD-Update 2026 definiert durch mindestens zwei mittel- oder eine schwergradige (krankenhauspflichtige) Exazerbation pro Jahr. Eine hohe Symptomenlast ist definiert entweder über den CAAT mit einem Score von ≥ 10 oder einen Score von ≥ 2 des mMRC-Scores. Diese beiden Kriterien sind jedoch nicht im Mittel gleichwertig (169-171). In Studien zum klinischen Verlauf zeigt sich regelhaft, dass die Einteilung der Exazerbation (E versus A/B) bedeutsamer ist als die Binnendifferenzierung der Symptome, gleich nach welchen Kriterien sie erfolgt. Wegen der hohen Aussagekraft und der Verwendung der GOLD Gruppen A/B und E in den meisten klinischen Studien wird die Einstufung der Patient:innen in die Gruppen A,B und E dringend empfohlen.

Seit dem GOLD-Update 2026 wurde basierend auf den Daten epidemiologischer Studien die COPD-Gruppeneinteilung geändert. Die relevanten Studien haben gezeigt, dass bereits eine Exazerbation in der Vorgeschichte das Risiko für weitere Exazerbationen erhöhen kann. Patient:innen werden nun bereits ab einer mittelgradigen Exazerbation pro Jahr als GOLD Gruppe E eingeteilt (172). Die Leitliniengruppe schließt sich in Anbetracht der langfristigen Vergleichbarkeit der Leitlinie mit dem internationalen Vorgehen dieser neuen Gruppeneinteilung im Prinzip an. Es sei jedoch hervorgehoben, dass die im Therapieteil genannten Studienergebnisse zur Empfehlung der Triple-Therapie sowie der Biologika-Therapien sich auf Patientenkollektive entsprechend der ehemaligen GOLD-Gruppe E beziehen (mindestens zwei mittel- oder eine schwergradige (krankenhauspflichtige) Exazerbation pro Jahr).

3. Therapie

3.1. Therapieziele der COPD

Die Behandlung der COPD soll patientenindividuell ausgerichtet sein und sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen umfassen. Bei ausgewählten Patient:innen können zusätzlich interventionelle/chirurgische Therapien erwogen werden.

Die Symptome und funktionellen Einschränkungen einer COPD haben einen erheblichen Einfluss auf die körperliche Aktivität, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität (173-179). Exazerbationen wiederum üben einen besonders negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf einer COPD aus und sind mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, einem Verlust an Lungenfunktion, dem Risiko erneuter Exazerbationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (166, 180). Daher hat das internationale GOLD-Dokument zwei primäre Ziele der COPD-Therapie formuliert (3):

- **Reduktion der aktuellen Krankheitslast**
 - Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf sollen gelindert werden.
 - Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollen verbessert werden.
- **Vorbeugung weiterer Krankheitsprogression**
 - Der Abfall der Lungenfunktion soll verlangsamt werden.
 - Exazerbationen und Hospitalisierungen sollen vermieden werden.
 - Die COPD-bedingte Mortalität soll gesenkt werden.

Vor diesem Hintergrund gewinnt das Konzept der **Krankheitsstabilität („Disease Stability“)** als holistisches Therapieziel zunehmend an Bedeutung (181).

Vorläufige Definition der Krankheitsstabilität

Diese ist gegeben, wenn über einen längeren Zeitraum die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- keine Exazerbationen,
- keine Symptomprogression,
- kein klinisch relevanter Verlust an Lungenfunktion.

Auch wenn bisher abschließend kein Konsens über die angemessene Definition der Krankheitsstabilität besteht (181) ist es auch Sicht der Leitliniengruppe grundsätzlich wichtig, Krankheitsstabilität als langfristiges Therapieziel unbedingt zu beachten.

3.2. Nicht-medikamentöse Therapie

3.2.1. Tabakentwöhnung

3.2.1.1. Allgemeine Empfehlung zum Rauchstopp, Anamnese und Beratung

Empfehlung E 24.	neu Stand 2026
Da Tabakrauchen weiterhin der wesentliche Risikofaktor für das Entstehen und Fortschreiten einer COPD ist, soll rauchenden Patient:innen dringend ein vollständiger und dauerhafter Rauchstopp empfohlen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens	

In der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD vom 2021 wird in einem ausführlichen Kapitel auf die Tabakentwöhnung eingegangen (2). Dieses Kapitel wurde in der Zwischenzeit noch einmal gesondert überarbeitet (182). Für die ausführlichen Empfehlungen und Begründungen wird daher an dieser Stelle im Wesentlichen auf diese Leitlinie inkl. Überarbeitung verwiesen. Weitere Evidenz bezieht die NVL aus der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit“ von 2021 (aktuell in Überarbeitung, Veröffentlichung für 2026 geplant, Stand 12.2025) (183) und der S3-Leitlinie „Tabakentwöhnung bei COPD“ von 2014 (184). Im Folgenden werden die wichtigsten Empfehlungen zur Tabakentwöhnung bei COPD dargestellt. Neue Daten sind vor allem zur Problematik der E-Zigarette in der Tabakentwöhnung generiert worden und werden im Kapitel 3.3 aufgeführt.

Empfehlung E 25.	neu Stand 2026
Das Rauchverhalten soll konsequent erhoben und dokumentiert werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens	
Empfehlung E 26.	neu Stand 2026
Alle Patient:innen sollen unabhängig vom Anlass der Konsultation und Motivation zu einem Rauchstopp beraten werden (sog. Opt-Out-Ansatz). Als niedrigschwellige Kurzberatung haben sich die Konzepte des „ABC-Modell“ und der „5 As“ bewährt.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens	

Die NVL betont, dass bereits das Erfassen der Rauchgewohnheiten zu einer Erhöhung der erfolgreich entwöhnten Patient:innen führt. Eine Beratung sollte auch denen angeboten werden, die keinen konkreten Entwöhnungswunsch äußern (sog. Opt-Out-Ansatz). Die NVL begründet diese Empfehlung mit der überzeugenden Evidenz des Nutzens von Therapieangeboten zur Tabakentwöhnung bei gleichzeitig geringen Schadenspotential.

Da die Zeit im Gespräch mit Patient:innen begrenzt ist, haben sich Konzepte zur Kurzberatung entwickelt, die 3 Schritte (Konzept des „ABC- Modells“ nach Mc Robbie et al.) (185) bzw. 5 Schritte (Konzept der „5As“ nach Fiore et al.) (186) vorschlagen.

Die 3 Schritte des ABC-Modells nach Mc Robbie et al.:

- Ask (Abfragen des Rauchstatus, Dokumentation)
- Brief advice oder Intervention (Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp)
- Cessation support (qualifizierte Unterstützung bei Aufhörwunsch, Weiterleitung an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot)

Die 5 Schritte der „5As“ nach Fiore et al.:

- Abfragen des Rauchstatus („ask“): Alle Patient:innen zum Rauchen befragen und den Rauchstatus dokumentieren
- Anraten des Rauchverzichts („advise“): Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp geben
- Ansprechen der Aufhörmotivation („assess“): Erfassen, ob der/die Rauchende bereit ist, das Rauchverhalten zu ändern
- Assistieren beim Rauchverzicht („assist“): Rauchern: innen, die aufhören wollen, qualifiziert unterstützen oder an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot weiterleiten
- Arrangieren von Folgekontakten („arrange“)

Bei der Kurzberatung ist wichtig, keine Reaktanz bei den Patient:innen zu erzeugen. Sie sollten keinesfalls gedrängt oder stigmatisiert werden. Hilfreich für eine gelungene Kommunikation kann der Einsatz bzw. eine Orientierung am Konzept der motivierenden Gesprächsführung sein. Dies ist ein non-direktiver und klientenzentrierter Ansatz der Gesprächsführung, bei dem Rauchende in einem gemeinsamen Gespräch durch wertfreie und zieloffene Abwägung der Vor- und Nachteile des Rauchens selbst eine zunehmende Änderungsmotivation entwickeln.

Die Autoren: innen der NVL haben unterstützende Materialien zur Information der Patient:innen („COPD – Warum Rauchstopp wichtig ist“) sowie eine Praxishilfe für eine umfassende Anamnese zu Konsumgewohnheiten („Fragebogen für rauchende Patient:innen mit COPD“) erarbeitet, die über den Internetauftritt der Leitlinie zugänglich sind.

Die Diagnose und Ausprägung der Nikotinabhängigkeit kann z.B. mit dem Fagerström- oder dem „Heaviness of Smoking Index (HSI)“ erfolgen (187). Der zweigenannte Test ist weniger etabliert, im deutschsprachigen Raum nicht validiert, jedoch kürzer (2 vs. 6 Items). Das Ergebnis eines Testes darf jedoch nicht dazu führen, dass wirksame Therapieansätze nicht angeboten oder gar vorenthalten werden.

Die NVL COPD betont die Relevanz eines vollständigen Rauchstopps. Für fehlende Effekte einer Tabakreduktion auf die Lungenfunktion werden insbesondere Kompensationsmechanismen angenommen, bei denen ein verändertes Rauchverhalten (tiefere und längere Inhalation) den Effekt der geringeren Anzahl an inhalierten Zigaretten aufwiegt.

3.2.1.2. Behandlung der Tabakabhängigkeit

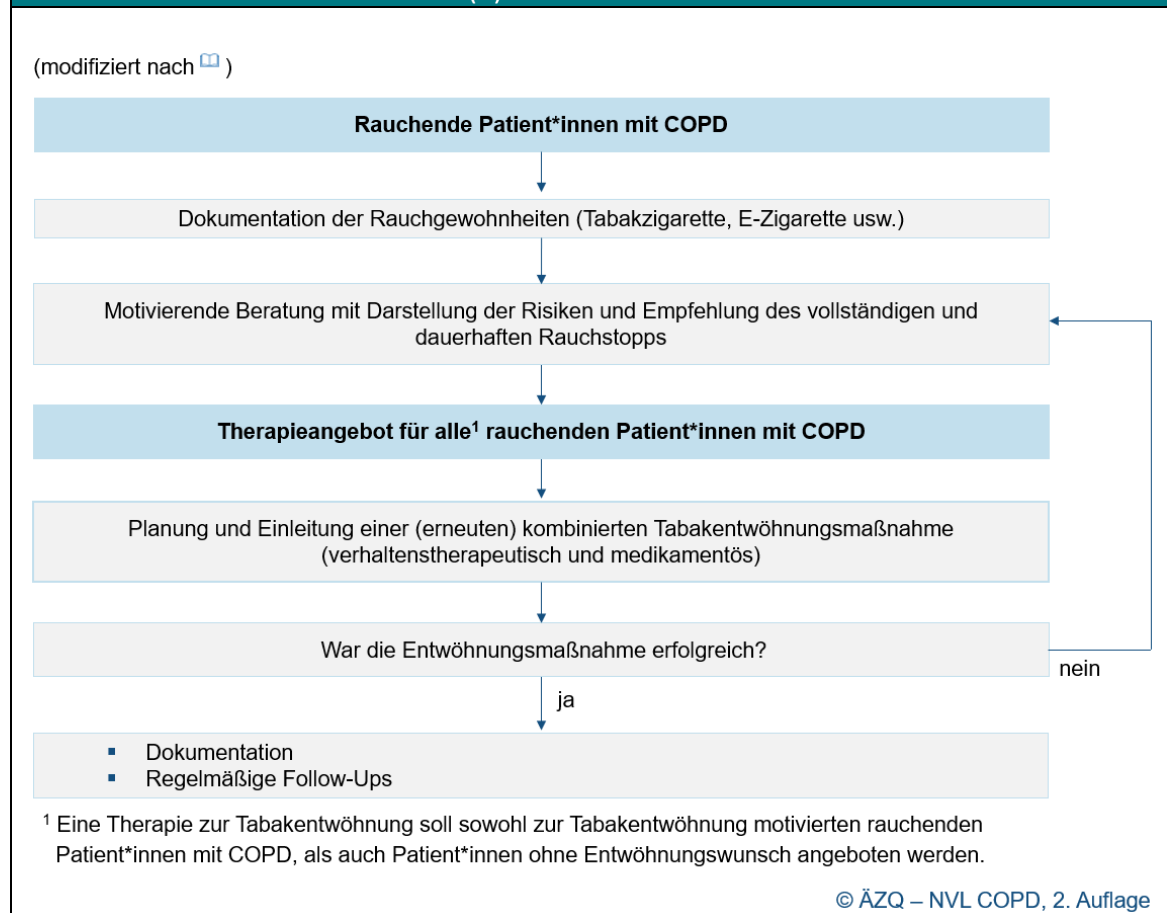
Empfehlung	E 27.	neu Stand 2026
Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit soll eine Kombination aus Beratung/ Gesprächstherapie mit einer Nikotinersatz- bzw. medikamentösen Therapie empfohlen und angeboten werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		
Empfehlung	E 28.	neu Stand 2026
Bei der Nikotinersatztherapie sollte eine Kombination von lang- und kurzwirksamen Präparaten eingesetzt werden.		
Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens		

Kombinierte Behandlungsansätze zeigen die höchsten Erfolgsquoten hinsichtlich einer langfristigen Abstinenz auf. Intensivere Behandlungsangebote sind effektiver als Angebote mit geringerer Intensität. Auf Seiten der gesprächsbasierten Therapieangebote haben verhaltenstherapeutisch-orientierte Einzel- oder Gruppenintervention den höchsten Effekt. Alternativ können unter anderem eine Kurzberatung und motivierende Gesprächsführung, eine Telefonberatung, Online-Programme bzw. digitale Angebote sowie Selbsthilfe-Materialien angeboten werden. Aktuell sind die beiden digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) „NichtraucherHelden-App“ und „Smoke Free – Rauchen aufhören“ dauerhaft bzw. vorläufig in das DiGA-Verzeichnis des BfArM (<https://diga.bfarm.de/de>, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) aufgenommen und somit budgetneutral zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu verordnen.

Gesprächsbasierte Therapieangebote sollten mit einer Nikotinersatztherapie (NET) oder medikamentösen Therapie kombiniert werden. Für die NET wird empfohlen, lang- und kurzwirksame Präparate zu kombinieren (z.B. Nikotinplaster und Nikotinkaugummi oder Nikotinnasenspray). Als medikamentöse Therapieoptionen stehen insbesondere das atypische Antidepressivum Bupropion und die zentral wirkenden Agonisten an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren Vareniclin und Cytisin zur Verfügung. Bupropion wird in einem Off-Label-Use angewendet. Hierüber müssen Patient:innen aufgeklärt werden. Bupropion und Vareniclin sind in Deutschland verfügbar, Cytisin hingegen nicht.

Pharmakologische Angebote sollen unabhängig von der Schwere der Tabakabhängigkeit erfolgen, da nach einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse die NET sowie Vareniclin unabhängig von Schwere der Tabakabhängigkeit wirksam sind (188). Für weiterführende Informationen zur Indikation, Dosierung/ Anwendung und Nebenwirkungen wird u.a. auf die S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit verwiesen. Die patientengerechte Erklärung individueller Gesundheitsparameter in Bezug auf das Rauchen kann einen positiven Einfluss auf den Erfolg der Tabakentwöhnung haben, wobei die Evidenz nicht konklusiv ist.

Abbildung 2: Algorithmus zur Tabakentwöhnung bei rauchenden Patient:innen mit COPD modifiziert nach NVL COPD (2)



3.2.1.3. Stellenwert der E-Zigarette in der Behandlung der Tabakentwöhnung

Empfehlung E 29.	neu Stand 2026
Die E-Zigarette soll für die Tabakentwöhnung bei Patient:innen mit COPD nicht eingesetzt werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens	

Über die letzten Jahre wurde zunehmend Evidenz zum Einsatz der E-Zigarette in der Tabakentwöhnung generiert. Die Evidenz speziell für die Gruppe der Patient:innen mit COPD ist noch limitiert. Nachfolgend sollen die Ergebnisse relevanter aktueller Studien kurz vorgestellt werden. Kern der Diskussion um die E-Zigarette bei der COPD ist, ob diese einen Stellenwert in einer „harm reduction“ Strategie haben könnte.

Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Lindson et al. aus dem Cochrane Netzwerk von 2023 (189) vergleicht die Erfolgsquoten und Auftreten schwerer Nebenwirkungen in einem Zeitraum von überwiegend 6-12 Monaten der E-Zigarette und pharmakologischer Interventionen im Vergleich zu Placebo. Verhaltenstherapeutisch-

basierte Interventionen waren zugelassen, wenn sie gleichermaßen im Therapie- und Placeboarm angewendet wurden. Die Nikotin-haltige E-Zigarette war ähnlich effektiv in der Tabakentwöhnung wie wesentliche andere pharmakologische Strategien: Odds Ratio (OR) 2,37/ Konfidenzintervall (KI) 1,73-3,24 vs. Vareniclin (OR 2,33/ KI 2,02-2,68) vs. Cytisin (OR 2,21/ KI 1,66-2,97) vs. Bupropion (OR 1,43/ KI 1,26-1,62) vs. kombinierte NET (OR 1,93/ KI 1,61-2,34) (Evidenzniveau: Hoch). Bezüglich schwerer Nebenwirkungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen (Evidenzniveau: Niedrig).

Ein häufiges Szenario in der Praxis ist ein simultaner Konsum (sog. Dual Use (DU)) der E- und Tabakzigarette. Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Glantz et al. von 2024 (190) vergleicht den Einfluss unterschiedlicher Konsumformen (DU vs. nur E- oder Tabakzigarette vs. kein Konsum) auf das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, metabolischen Erkrankungen, Asthma, COPD oder Erkrankungen der Mundhöhle. Es zeigt sich konsistent, dass ein DU mit einem höheren Erkrankungsrisiko einhergeht als der alleinige Gebrauch von E-Zigaretten oder Tabakzigaretten (für die COPD DU OR 3,29/ KI 1,97-5,51 vs. Tabakzigarette OR 2,99/ KI 2,29-3,92 vs. E-Zigarette OR 1,46/ KI 1,31-1,61 (jeweils vs. kein Konsum)).

Ein DU ist nicht effektiv, um einen kompletten Rauchstop zu erreichen. Nach einem aktuellen Review mit Metaanalyse wird der DU in den meisten Fällen dauerhaft fortgesetzt, oder Rauchende wechseln wieder auf ein alleiniges Rauchen von Tabakzigaretten (191).

In einer kürzlich publizierten Studie von Auer et al. (192) wurden aufhörwillige Raucher:innen unverblindet in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt kostenlose E-Zigaretten und die andere Gruppe einen Gutschein über einen Geldbetrag, den die Teilnehmenden beliebig einsetzen konnten. Beide Gruppen erhielten zudem ein Beratungsangebot. Primärer Endpunkt war die biochemisch validierte Abstinenzquote nach 6 Monaten. Die E-Zigarettenutzer waren nach 6 Monaten häufiger rauch- (59,6 %) aber seltener nikotinfrei (20,1%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (38,5% bzw. 33,7%). Nebenwirkungen (überwiegend in Form von respiratorischen und gastrointestinalen Symptomen) traten signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auf (44 % vs. 37 %, $p=0.01$). Bei schweren Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied. Der Anteil eines DU lag in der Interventionsgruppe bei 18,3%. Die Studie hat relevante Limitationen wie z.B. eine fehlende Verblindung der Study Nurses, einen Einsatz der NET von nur knapp 64% in der Kontrollgruppe sowie den Einsatz einer singulären NET, die insgesamt den Interventionsarm bevorteilen.

In einer prospektiven Analyse zweier Kohorten von Patient:innen mit COPD ($n=4596$) durch Bowler et al. (193) wurde der Einfluss eines E-Zigarettengebrauchs auf das Fortschreiten der COPD und das Konsumverhalten insgesamt untersucht. Der Gebrauch von E-Zigaretten war statistisch signifikant mit einem schlechteren Outcome der COPD assoziiert (erhöhte Prävalenz einer Bronchitis, erhöhte Frequenz von COPD-Exazerbationen, Verschlechterung lungenfunktioneller Parameter). Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass sich der Gebrauch der Tabakzigarette durch den Konsum der E-Zigarette reduziert hätte. Im Gegenteil waren Nikotinmetaboliten im Urin erhöht zu messen, was die Autoren: innen als einen erhöhten Anteil an DU interpretieren.

Ein Positionspapier unter Federführung der DGP (194) weist auf die Risiken von Aromen in E-Zigaretten hin und fordert deren Verbot. Für einige Aromen existieren Hinweise zu deren direkten gesundheitsschädlichen Potential. Aromen können zu einem niedrigschwelligen und intensiveren Konsum vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen führen.

Nationale und internationale (ERS, ATS) pneumologische Fachgesellschaften (195, 196) wie auch die WHO (197) sprechen sich daher gegen den Einsatz von E-Zigaretten in der Tabakentwöhnung und als Mittel der sog. „Harm Reduction“ bei Patient:innen mit COPD aus. Hintergrund ist, dass andere etablierte pharmakologische Maßnahmen zur Tabakentwöhnung genauso effektiv sind. Der Einsatz der E-Zigarette ist mit relevanten Nebenwirkungen und einem Fortschreiten der COPD assoziiert. Ein häufig praktizierter zeitgleicher Konsum von E- und Tabakzigarette geht dabei mit einem noch schlechteren Outcome einher.

3.2.1.4. Strukturelle Voraussetzungen für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung

Der Ressourcenaufwand, mit dem eine Tabakentwöhnung betrieben wird, korreliert mit deren Erfolg. Im deutschen Gesundheitswesen behindert u.a. eine unzureichende Kostenerstattung der gesprächsbasierten Behandlungsoptionen und der Nikotinersatztherapie bzw. der medikamentösen Behandlungsoptionen Therapien einen breiteren Einsatz und deren Erfolg.

Verbindliche Vorgaben zum Angebot einer evidenzbasierten Tabakentwöhnung durch den Gesetzgeber können deren Nutzung signifikant steigern, wie u.a. eine Studie aus Kanada beschreibt (Steigerung des Angebots der evidenzbasierten Intervention zur Tabakentwöhnung „Ottawa Model“ von 33,7% auf 62,8%) (198). Zwei systematische Reviews mit Metaanalyse aus dem Cochrane-Netzwerk beschreiben ebenfalls signifikant höhere Erfolgsquoten der Tabakentwöhnung durch Anreize (engl. „Incentives“) für Patient:innen sowie Modelle der finanziellen Kompensation für Gesundheitseinrichtungen (199, 200).

Die stationäre Behandlung von Patient:innen mit COPD kann als günstige Gelegenheit („window of opportunity“) die Erfolgsaussichten eines Rauchstopp erhöhen. Eine stationär eingeleitete Entwöhnungsmaßnahme sollte ambulant fortgesetzt werden. Ein Positionspapier unter Federführung der DGP vom 2023 beschreibt Hintergründe, Evidenz und Wege zur Umsetzung (201). Umsetzungsoptionen wären u.a. die Etablierung eines Zusatzentgelts für den OPS 9-501 „Multimodale stationäre Behandlung zur Tabakentwöhnung“ oder die Etablierung der seit dem 21.09.2023 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingerichtete Möglichkeit für Qualitätsverträge im Leistungsbereich „Stationäre Behandlung der Tabakabhängigkeit“ mit den Krankenkassen (nach § 110a SGB V) (202).

Mit Beschluss vom 15.05.2025 (am 20.08.2025 in Kraft getreten) definiert der G-BA Details zum Leistungsanspruch auf Arzneimittel zur Tabakentwöhnung (203, 204). Sofern Kriterien nach ICD-10 für eine Tabakabhängigkeit erfüllt sind, haben Versicherte einen Leistungsanspruch auf eine Nikotinersatztherapie oder Vareniclin, wenn entweder ein Wert im Fagerström-Test ≥ 6 vorliegt, oder trotz chronischer Tabak-assoziiierter Erkrankung

wie z.B. COPD oder kardiovaskulärer Erkrankung ein Konsum fortgesetzt wird. Eine weitere Voraussetzung ist der begleitende Einschluss in ein evidenzbasiertes Entwöhnungsprogramm (z.B. Kurs oder DiGA; das „rauchfrei ticket“ ist - Stand 12.2025 - nicht ausreichend). Eine erneute Erstattung ist erst wieder nach 3 Jahren möglich. Eine weitere Einschränkung ist, dass nur die Entwöhnung von der Tabakzigarette unterstützt wird, nicht aber die von der E-Zigarette (oder verwandter Produkte).

3.2.2. Körperliches Training

Empfehlung	E 30.	/	E 31.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD aller Schweregrade sollen unter fachkundiger Anleitung ein ihrer individuellen Belastbarkeit angepasstes und möglichst supervidiertes körperliches Trainingsprogramm erlernen und motiviert werden, dieses langfristig und regelmäßig durchzuführen, wobei die Intensität kontinuierlich angepasst werden sollte.				
Starke Empfehlung, Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens				
Empfehlung	E 32.			neu Stand 2026
Zusätzlich sollte das Ausmaß der körperlichen Aktivität (z.B. Schritte pro Tag) objektiv gemessen und die Patient:innen motiviert werden, dieses möglichst hoch zu halten.				
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens				

Regelmäßiges körperliches Training an mindestens 2-3 Tagen pro Woche für 30-60 Minuten ist die effektivste nicht-medikamentöse Maßnahme zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität (205). Ein umfassendes körperliches Training sollte insbesondere Elemente des Ausdauer- und Krafttrainings sowie Aspekte der Beweglichkeit und Koordination umfassen.

Ausdauertraining

Beim Ausdauertraining werden im Wesentlichen zwei Methoden unterschieden: die Dauermethode und die Intervallmethode. Bei der Dauermethode wird kontinuierlich mit gleichbleibender Intensität (initial in der Regel 60-70 % der maximalen Leistung) trainiert (206). Bei der Intervallmethode wechseln sich kurze (30-60 Sekunden) Phasen höherer Belastung (i.d.R. 80-100% der Maximalleistung) mit Erholungsphasen ab (206). Beide Methoden sollten im Laufe der Zeit stufenweise gesteigert werden und können bei Patient:innen mit COPD die körperliche Leistungsfähigkeit und die Dyspnoe gleichermaßen verbessern (207). Die Intervallmethode bietet kurze Regenerationsphasen, die zu einem geringeren Laktatanstieg, einer geringeren dynamischen Überblähung und somit zu geringerer Dyspnoe führen (208). Diese Eigenschaften machen das Intervalltraining besonders für Patient:innen mit fortgeschrittener COPD geeignet und damit zu einer sinnvollen Option für ein effektives Ausdauertraining (209).

Krafttraining

Aufgrund der bei Patient:innen mit COPD häufig zu beobachtenden Muskelatrophie bzw. muskulären Dysfunktion stellt Krafttraining eine weitere wesentliche Komponente des

Trainings dar. Die Wahl der Modalitäten spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Sowohl Training an Geräten, mit freien Gewichten als auch Übungen mit dem eigenen Körpergewicht sind gleichermaßen geeignet, sofern eine gewisse Regelmäßigkeit und Intensität gewährleistet ist (210). Die lokale muskuläre Ermüdung, welche nach einem Krafttrainingsdurchgang erreicht werden sollte, stellt einen entscheidenden Reiz für den Muskelmasse- und Kraftzuwachs dar (206).

Atemmuskeltraining

Bei Patient:innen mit COPD mit Atemmuskelschwäche ($PI_{max} < 62 \text{ cmH}_2\text{O}$ bei Frauen bzw. $< 82 \text{ cmH}_2\text{O}$ bei Männern) (211) und ausgeprägter Belastungsdyspnoe kann ein Inspirationsmuskeltraining indiziert sein. Eine Cochrane-Metaanalyse von 37 Studien belegte, dass ein Atemmuskeltraining bei COPD positive Effekte auf die Gehstrecke, die Dyspnoe, die Lebensqualität sowie die Atemmuskularkraft hat, sofern es als alleinige Maßnahme durchgeführt wird. In 22 weiteren Studien, in welchen das Atemmuskeltraining zusätzlich zu einem allgemeinen Ausdauer- und Krafttraining untersucht wurde, konnten lediglich geringe zusätzliche Verbesserungen festgestellt werden (212).

Andere Trainingsformen

Des Weiteren können auch andere Trainingsformen zum Einsatz kommen, beispielsweise ein Ganzkörper-Vibrationstraining (213), eine nicht-invasive Beatmung bei chronisch hyperkapnischen Patient:innen (202) oder bei immobilen Patient:innen die neuromuskuläre Elektrostimulation (214).

Körperliche Aktivität

Es sei darauf hingewiesen, dass eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch körperliches Training nicht zwangsläufig zu einer Zunahme der körperlichen Aktivität im Alltag von Patient:innen mit COPD führt (215). Um die körperliche Aktivität zu steigern, sind maßgeschneiderte Verhaltensinterventionen erforderlich, welche die individuellen Vorlieben und Barrieren berücksichtigen. Des Weiteren ist ein kontinuierliches Feedback zum Aktivitätsumfang, beispielsweise über Schrittzähler, von entscheidender Bedeutung. Für nachhaltige Verhaltensänderungen ist eine langfristige Unterstützung und Überwachung erforderlich, um die Wirksamkeit der Interventionen zu gewährleisten (216).

3.2.3. Trainingsangebote/ Sportarten

Empfehlung	E 33.	neu Stand 2026
Auswahl und Intensität eines Trainingsprogramms für Patient:innen mit COPD sollen individuell nach seinen funktionellen Einschränkungen, Bedürfnissen und Präferenzen unter Berücksichtigung wohnortnaher Trainingsmöglichkeiten festgelegt, überwacht und eventuell gesteigert werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Bei gut bis mittelmäßig belastbaren Patient:innen mit COPD ($FEV_1 > 50\%$ des Sollwertes) können Breitensportangebote örtlicher Sportvereine und Fitnessstudios genutzt werden, bei FEV_1 -Werten zwischen 50% und 80% des Sollwertes ambulante Lungensportgruppen mit speziell ausgebildeten Übungsleitern, sowie bei FEV_1 -Werten $< 50\%$ des Sollwertes nach einem initialen Trainingsaufbau in einer stationären Rehabilitation langfristig auch ambulante Lungensportgruppen (217).

Bei Patient:innen mit starker Funktionseinschränkung können ggf. mit Hilfe eines Intervalltrainings und des Einsatzes einer zusätzlichen O_2 -Applikation sowie des Trainings einzelner Muskelgruppen (z.B. Atem- und Armmuskeln), Effizienz und Koordination der trainierten Muskeln gesteigert, das Dyspnoe-Empfinden gesenkt und damit die Lebensqualität gebessert werden (217, 218). Bei fehlenden Möglichkeiten eines Trainings in motivationssteigernden ambulanten Lungensportgruppen, z. B. im Rahmen einer Epidemie, können zudem wöchentlich stattfindende, internetbasierte Trainingsangebote im häuslichen Umfeld genutzt werden (www.lungensport.org).

3.2.4. Häusliches Training, Ergänzung DIGA

Empfehlung E 34.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD soll nach einer pneumologischen Rehabilitation die Fortführung eines personalisierten Trainingsangebots im häuslichen Umfeld zum Erhalt der PR-Erfolge (körperliche Belastbarkeit) empfohlen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung E 35.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD, die an keiner stationären pneumologischen Rehabilitation teilnehmen, soll ein personalisiertes Trainingsangebot im häuslichen Umfeld zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit empfohlen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Die medizinische Trainingstherapie ist ein zentraler Bestandteil der pneumologischen Rehabilitation (PR) und des Managements der COPD (219). Es gibt umfangreiche Evidenz für die positiven Effekte von Trainingsprogrammen auf die Reduktion von Dyspnoe, die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient:innen mit COPD. Dies ist sowohl im Rahmen einer multimodalen PR als auch als eigenständige Maßnahme belegt (220).

Trotz dieser evidenzbasierten Vorteile nehmen viele Patient:innen mit COPD, die von solchen Programmen profitieren könnten, nicht daran teil (221-223). Selbst bei solchen, die ein supervisiertes Training im Rahmen der PR absolvieren, bleibt die Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität im Alltag eine große Herausforderung. Die positiven Effekte, die nach Abschluss der PR beobachtet werden, schwächen sich oft im Langzeitverlauf ab oder verschwinden vollständig (219).

In den letzten Jahren haben häusliche Trainingsprogramme zunehmend an Bedeutung gewonnen und könnten eine wertvolle Ergänzung zu den traditionellen, stationären und ambulanten PR-Programmen darstellen. Diese Programme bieten eine flexiblere und zugänglichere Möglichkeit, was die langfristige Trainingsadhärenz potenziell verbessern kann.

Das aktuelle Cochrane-Review zum Thema Telerehabilitation bei Patient:innen mit chronischen Atemwegserkrankungen (n=1904, davon 99% COPD-Patienten) zeigte, dass eine PR mittels Telerehabilitation vergleichbare Ergebnisse wie eine traditionelle, zentrenbasierte PR erzielt, ohne dass Sicherheitsprobleme festgestellt wurden (224). Die Aussagekraft dieser Evidenz ist jedoch eingeschränkt durch die geringe Anzahl der Studien, die unterschiedlichen Telerehabilitationsmodelle und die relativ geringe Teilnehmerzahl. In Deutschland fehlen bislang die Strukturen zur Durchführung einer Telerehabilitation.

Auch App-basierte Ansätze sind vielversprechende Möglichkeiten. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) untersuchte die Wirksamkeit einer App mit multimodalen Inhalten bei COPD-PatientInnen (GOLD Stadium 2-4) nach Abschluss einer PR (225). In dieser 6-monatigen Studie wurden die Teilnehmenden zufällig entweder der App-Gruppe (IG) oder einer Kontrollgruppe (KG) zugeteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass die mediane Anzahl der täglichen Schritte in der IG signifikant höher war als in der KG. Zudem waren der CAT-Score und die CRQ-Subdomänen für Dyspnoe und Fatigue in der IG signifikant verbessert, während der 1-Minuten-Sit-to-Stand Test (1-STST) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte. Diese Studie legt nahe, dass eine App zur Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität und Verbesserung der Symptome bei Patient:innen beitragen kann, auch wenn es derzeit keine zugelassene digitale Gesundheitsanwendung (DIGA) in Deutschland gibt.

Eine weitere RCT untersuchte, ob ein 12-monatiges Krafttrainingsprogramm zu Hause unter Verwendung minimalen Equipments nach einer PR einen positiven Effekt auf Atemnot, körperliche Leistungsfähigkeit und patientenberichtete Ergebnisse bei Patient:innen mit COPD hatte (226). Patient:innen mit COPD wurden zufällig einer Interventionsgruppe (IG; Heim-Krafttraining) oder einer Kontrollgruppe (KG; übliche Versorgung) zugeteilt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Dyspnoe-Score zwischen den Gruppen. Jedoch zeigte die IG eine moderate Verbesserung im 1-STST. 79 % der IG berichteten von positiven Effekten des Trainings. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das selbständig durchgeführte häusliche Trainingsprogramm zwar die Dyspnoe nicht beeinflusste, jedoch die körperliche Leistungsfähigkeit und das subjektive Fitnessgefühl der Patient:innen verbessern konnte.

Eine weitere RCT zeigte, dass ein supervidiertes körperliches Heimtraining (2x 60 min, 12 Wochen) auch bei langzeitsauerstoffpflichtigen Patient:innen mit COPD sicher und wirksam war. Die Gruppe, die ein durch einen/eine Physiotherapeut:in begleitetes Kraft- und Ausdauertraining zu Hause durchführte, zeigte eine signifikante Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Atemnot im Vergleich zu einer Gruppe, die ein nicht-supervidiertes Training mithilfe eines Aktivitätstagebuchs im vergleichbaren Zeitraum durchführte (227).

Für Patient:innen mit Atemmuskelschwäche (P_Imax <62 cmH₂O bei Frauen bzw. <82 cmH₂O bei Männern) (211) und ausgeprägter Belastungsdyspnoe könnte ein

Inspirationsmuskeltraining sinnvoll sein, das nach Einführung durch eine(n) Physiotherapeutin(en) auch selbständig zu Hause durchgeführt werden kann (siehe hierzu auch Kapitel 3.2) (228). Dies könnte besonders für Patient:innen geeignet sein, die sonst kein körperliches Training durchführen können.

Generell sollte die Initiierung eines häuslichen Trainingsprogramms in Zusammenarbeit mit Physiotherapeut:innen oder Sportwissenschaftler:innen erfolgen. Im Rahmen einer PR sollten die verschiedenen Möglichkeiten zur Trainingsfortführung besprochen und gemeinsam mit den Patient:innen ein Folgeprogramm, welches Zuhause durchgeführt werden kann, festgelegt werden. Ambulant bietet das Heilmittel „Krankengymnastik“, welches unter anderem zur Kräftigung und Aktivierung geschwächter Muskulatur sowie zur Information und Motivation genutzt werden kann, einen passenden Rahmen zur Erstellung eines individuellen Eigenübungsprogramms.

3.2.5. Atemphysiotherapie

Empfehlung E 36.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD und belastungsassoziierter Dyspnoe sollen atemphysiotherapeutische, ökonomisierende Selbsthilfetechniken zur Verbesserung der Dyspnoe während körperlicher Aktivitäten empfohlen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung E 37.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD, die Sputum produzieren, sollen atemphysiotherapeutische Maßnahmen, einschließlich der Nutzung eines oszillierenden PEP-Gerätes, empfohlen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Das Hauptziel der Atemphysiotherapie ist es, die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern oder zumindest weitgehend zu erhalten. Dies soll durch die bestmögliche Wiederherstellung, Erhaltung und Verbesserung der Atmung sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit erreicht werden (229).

Obwohl die Physiotherapie zu den ältesten Formen der personalisierten Behandlungen zählt, ist die Datenlage für die Atemphysiotherapie im Vergleich zur evidenzbasierten Trainingstherapie weniger umfassend. Dennoch gibt es zunehmend randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs), die den Nutzen spezifischer atemphysiotherapeutischer Maßnahmen belegen. Eine randomisierte, kontrollierte Cross-over-Studie zeigte beispielsweise, dass der Einsatz einer energiesparenden Technik während des Treppensteigens bei Patient:innen mit sehr schwerer COPD einen sofortigen positiven Effekt auf das Empfinden von Atemnot haben kann (230).

Während des Treppensteigens in Intervallen berichteten die Teilnehmer:innen am Ende des Tests signifikant und klinisch relevant weniger Atemnot. Darüber hinaus wurden unter Anwendung der energiesparenden Technik signifikante Vorteile hinsichtlich des

Anstrengungsempfindens der Beine, des Atemminutenvolumens und des Laktatlevels beobachtet.

Eine weitere aktuelle RCT zum Einsatz oszillierender positiver endexpiratorischer Druckgeräte (PEP) zeigte, dass die regelmäßige Nutzung solcher Atemhilfsgeräte die Symptome und die Lebensqualität von Patient:innen mit COPD verbesserte (231). In diese Studie wurden stabile Patient:innen mit COPD eingeschlossen, die täglich oder an den meisten Tagen Sputum produzierten, um über einen Zeitraum von drei Monaten die Nutzung eines Acapella-Geräts mit „usual care“ (einschließlich der aktiven Atemtechniken) zu vergleichen.

Die Anwendung des OPEP-Geräts führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der hustenbezogenen Lebensqualität. Außerdem wurden signifikante Verbesserungen hinsichtlich Fatigue und allgemeiner Lebensqualität festgestellt. Die Häufigkeit von Hustenstößen verringerte sich signifikant um 60 Hustenstöße pro 24 Stunden (231). Bei Patient:innen mit unproduktivem Husten erwies sich das Erlernen von Strategien zur Hustenvermeidung im klinischen Alltag als hilfreich, um die ohnehin oft angestregte Atemmuskulatur zu entlasten. Randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Thema fehlen jedoch bislang (232). Für Patient:innen mit COPD und Atemmuskelschwäche ($PI_{max} < 62 \text{ cmH}_2\text{O}$ bei Frauen bzw. $< 82 \text{ cmH}_2\text{O}$ bei Männern) (211) sowie ausgeprägter Belastungsdyspnoe könnte ein Inspirationsmuskeltraining eine hilfreiche Option darstellen (siehe hierzu auch Kapitel 3.2) (228).

Vor der Festlegung atemphysiotherapeutischer Maßnahmen ist es grundsätzlich wichtig, individuelle Störfaktoren und funktionelle Probleme zu erkennen (229). Eine Übersicht zu einzelnen funktionellen Problemen, den therapeutischen Zielen sowie den Techniken und Behandlungsmaßnahmen findet sich in den aktualisierten Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie der Deutschen Atemwegsliga e.V. (229). Eine ortsbezogene Liste ausgebildeter Atemphysiotherapeut:innen, die durch die Arbeitsgemeinschaft Atemphysiotherapie in Deutschland geschult wurden, kann auf der Homepage der Deutschen Atemwegsliga e.V. eingesehen werden.

3.2.6. Schulungen

Empfehlung E 38.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD soll ein strukturiertes Schulungsprogramm empfohlen und vermittelt werden. Nachschulungen wesentlicher Inhalte sollen bei Bedarf angeboten und durchgeführt werden (vgl. (2)).	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Patientenschulung und Selbstmanagement sind Hauptziele der strukturierten Schulung, so dass betroffene Patient:innen durch Erlernen wichtiger Schulungsinhalte, z.B. mit dem ambulant in kleinen Gruppen durchführbaren COBRA-Programm (233), effektiv am Management der eigenen Erkrankung teilnehmen können. Wichtige Schulungsinhalte sind z.B. Informationen über das Krankheitsbild, Selbstkontrolle der Symptomatik, Erlernen

einer korrekten Inhalationstechnik der inhalativ applizierten Medikamente, sowie Anpassung der Medikation insbesondere bei Verschlechterungen. Eine deutliche Abnahme von Exazerbationen und eine höhere Lebensqualität wurden für Patient:innen nachgewiesen, auch dadurch, dass sich Patient:innen bei Verschlechterungen selbst helfen können und die Angst vor der Exazerbation verlieren (233). Das „COPD Exacerbation Recognition Tool“ (CERT; kostenloser Download unter www.gaapp.org/de/cert) ist ein neues, einfaches und symptomorientiertes Werkzeug zur Patientenschulung (234). Es unterstützt Patienten dabei, akute Verschlechterungen der COPD frühzeitig zu erkennen und medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass der CERT bereits einen Tag vor der klinischen Diagnose einer COPD-Exazerbation eine signifikante Verschlechterung der Symptome zuverlässig erfasste (235). Dies unterstreicht die Bedeutung des CERT für das Selbstmanagement der Patienten.

Das alleinige Training zur effektiven Nutzung der verordneten Inhalationssysteme ersetzt die Schulung nicht. Anforderungen an die essentielle Instruktion von Inhalationssystemen sind in Kap. 4 dargestellt.

3.2.7. Ernährungsberatung/Ergotherapie/Hilfsmittel

Empfehlung E 39.	neu Stand 2026
Sowohl bei kachektischen, als auch bei adipösen Patient:innen mit COPD soll eine Optimierung des Körpergewichts nach den Maßstäben der aktuellen Ernährungsmedizin angestrebt werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 40.	neu Stand 2026
Insbesondere bei untergewichtigen Patient:innen mit COPD soll eine proteinreiche Ernährung/Substitution empfohlen werden, um den Muskelstatus zu erhalten und (in Kombination mit körperlichem Training) zu verbessern.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Ernährungsberatung

Untergewicht (meist definiert als BMI <18.5 kg/m² oder fettfreier Masse Index <15 (Frauen) bzw. <17 (Männer) (236)) kommt in der deutschen COSYCONET-Kohorte mit einer Prävalenz von 12.3% vor (237). Untergewicht ist klinisch relevant, da diese Patientengruppe ein 2.5-fach erhöhtes Risiko für längere Krankenhausaufenthalte und ein 2.7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb der nächsten 6 bis 9 Monate aufweist (236). Die Ursachen der Mangelernährung können multifaktoriell sein, wie z.B. systemische Inflammation, erhöhter Energieverbrauch durch die Atemarbeit und verminderte Nahrungsaufnahme durch Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Atemnot während der Mahlzeiten (238).

Eine individuell angepasste Ernährungsberatung und die Einbeziehung von Ernährungsfachkräften können entscheidende Komponenten in der Therapie der COPD sein. Die Ergebnisse eines aktuellen systematischen Reviews weisen darauf hin, dass eine

Ernährungsberatung positive Effekte auf verschiedene Parameter wie Lebensqualität, Dyspnoe, körperliche Leistungsfähigkeit und Körperzusammensetzung haben kann (239). Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch auch eine große Heterogenität in Bezug auf die diagnostischen Kriterien der COPD, den Ausgangsernährungsstatus der Patient:innen und die Studiendauer (239). Um die Wirksamkeit von Ernährungsinterventionen bei COPD genauer zu bestimmen, sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich, die sich auf personalisierte Ernährungsberatung konzentrieren. Diese sollten auch größere Stichproben und längere Beobachtungszeiträume umfassen, um robustere und verallgemeinerbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Einnahme verschiedener Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Kreatin, Coenzym Q10, Milchproteine oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren) allein kann zu einer Erhöhung des „fettfreie Masse-Index“ führen (240). Diese Nahrungsergänzungsmittel haben sich als wirksamer erwiesen, wenn sie mit körperlichem Training kombiniert werden, da dann auch die fettfreie Masse selbst erhöht werden kann. (240).

Die Prävalenz der Adipositas bei Patient:innen mit COPD in Deutschland wird mit 16.8% angegeben (237). Neben den allgemeinen Einschränkungen durch Übergewicht weisen 39% der adipösen Patient:innen mit COPD einen zu niedrigen fettfreie Masse-Index auf (237). In einer Machbarkeitsstudie erhielten adipöse Patient:innen mit COPD (BMI ≥ 30 kg/m²) eine 12-wöchige Ernährungsberatung und Krafttraining. Nach 12 Wochen reduzierten die Patient:innen ihren BMI signifikant, während die Skelettmuskelmasse erhalten blieb. Mit der Gewichtsabnahme verbesserten sich die körperliche Leistungsfähigkeit, der Gesundheitszustand, die Dyspnoe und der funktionelle Status, ohne dass sich die systemische Entzündung veränderte (241).

Ergotherapie

Die Ergotherapie ist Bestandteil der interdisziplinären Rehabilitation (242). Die Ergotherapie hilft Menschen jeden Alters, die in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt sind oder von einer Einschränkung bedroht sind. Ziel ist es, ihnen zu helfen, wichtige Aktivitäten im Alltag, bei der Selbstversorgung, im Beruf und in der Freizeit besser ausführen zu können. Dies geschieht durch gezielte Übungen, Anpassung der Umwelt und Beratung, um ihre Selbständigkeit und Lebensqualität zu verbessern (243). Das Erlernen von Energiesparstrategien, die zu einer Ökonomisierung von Bewegungsabläufen und Handlungen führen, ist ein wichtiger Aspekt der Ergotherapie. So konnte in einer randomisierten Cross-Over-Studie gezeigt werden, dass bereits eine zweiwöchige ergotherapeutische Intervention zu einem signifikant geringeren Energieverbrauch bei verschiedenen Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Anziehen, Kochen, Haushaltstätigkeiten) führte, ohne dass für die Aktivitäten mehr Zeit benötigt wurde (244).

Hilfsmittel

Zur Ergotherapie gehört auch die Hilfsmittelberatung (insbesondere Mobilitätshilfen). Als Beispiel seien hier Rollatoren als Gehhilfe für den Alltag genannt. Studien zum Einsatz von Rollatoren bei mittelschwerer bis schwerer COPD haben gezeigt, dass Rollatoren kurzfristig die Gehstrecke verbessern und die Atemnot reduzieren können (245, 246). Obwohl Rollatoren für Patient:innen mit COPD eine subjektive Erleichterung im Alltag darstellen, empfindet etwa die Hälfte der COPD-Patienten Scham bei ihrer Nutzung (247).

Eine entsprechende Höhereinstellung und Einweisung in den sicheren und selbständigen Umgang im Alltag (z.B. Überwinden von Bordsteinkanten oder Überwinden von Türen) sollten ebenfalls im Rahmen der Ergotherapie erfolgen.

3.2.8. Atmungsunterstützende Therapie bei COPD

Empfehlung E 41.	neu Stand 2026
Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte Patient:innen mit COPD und stabiler hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz ($\text{PaCO}_2 > 52\text{mmHg}$ am Tag) angeboten werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung E 42.	neu Stand 2026
Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte auch bei nächtlicher Hyperkapnie mit einem $\text{PaCO}_2 > 55\text{ mmHg}$ oder milder Tages-Hyperkapnie $> 45\text{ mmHg}$ und Anstieg des PaCO_2 um $\geq 10\text{ mmHg}$ während des Schlafs angeboten werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung E 43.	neu Stand 2026
Eine außerklinische nichtinvasive Beatmung sollte bei einer Tageshyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 53\text{ mmHg}$), die ≥ 14 Tage nach akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und Beatmungspflichtigkeit erhoben wurde, eingeleitet werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Patient:innen mit COPD können im fortgeschrittenen Stadium eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ II (hyperkapnische respiratorische Insuffizienz) entwickeln. Die außerklinische nicht-invasive Beatmung stellt hier eine effektive Therapie zur Verbesserung der chronischen Hyperkapnie dar, mit der eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sogar eine Verbesserung der Mortalität verbunden ist (248-250). Diesbezüglich empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung“ als Therapie der chronisch respiratorischen Insuffizienz die Einleitung einer nicht-invasiven außerklinischen Beatmung bei Patient:innen mit COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ II (251). Eine ausführliche Beschreibung der Indikationen, Durchführung (Einleitung und follow-up), sowie zu erwartenden Verbesserungen durch die Therapie sind der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2024 zu entnehmen, auf die hier verwiesen wird (251).

3.2.9. Langzeitsauerstofftherapie

Empfehlung	E 44.	neu Stand 2026
Eine Langzeitsauerstofftherapie soll Patienten mit chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz und einem PaO ₂ <55 mmHg (<60 mmHg bei gleichzeitigem Cor pulmonale) angeboten werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Die Langzeitsauerstofftherapie kann Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit COPD positiv beeinflussen. Diesbezüglich wird in der aktuellen S2-k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 die Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie bei Patient:innen mit COPD mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (chronisch hypoxämische respiratorische Insuffizienz) empfohlen. Bezüglich Indikation, Diagnostik und Effektivität der Langzeitsauerstofftherapie sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (252).

3.2.10. Indikationen für medizinische Rehabilitation

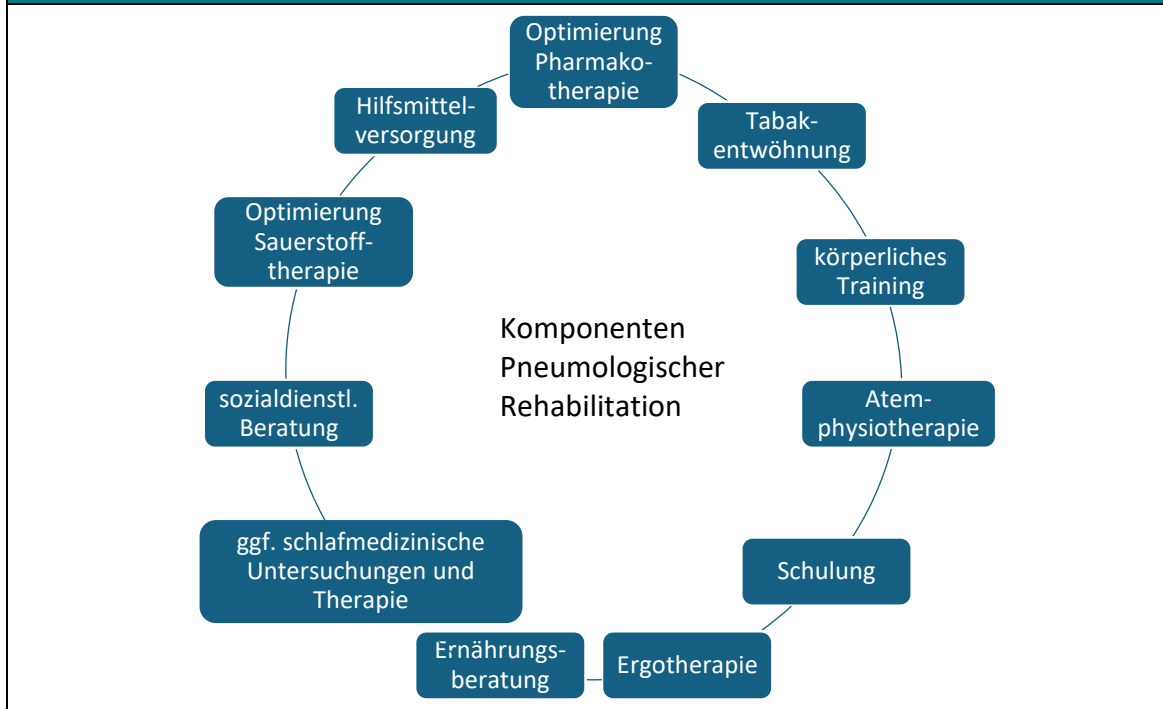
Empfehlung	E 45.	neu Stand 2026
Eine individualisierte, multimodale pneumologische Rehabilitation soll allen Patient:innen mit COPD angeboten und verordnet werden, die eine Einschränkung ihrer funktionellen Gesundheit aufweisen (körperliche/psychische Beeinträchtigungen, Partizipation u.a.).		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Empfehlung	E 46.	neu Stand 2026
Nach schwerer akuter COPD-Exazerbation soll allen Patient:innen eine Anschluss-Heilbehandlung angeboten werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Die pneumologische Rehabilitation wird als eine umfassende Intervention definiert (Abbildung 3), die nach einer sorgfältigen Einschätzung des Gesundheitsstatus eine individuell ausgerichtete Behandlung mit körperlichem Training, Schulung mit Verhaltensänderung und dem Erlernen von Maßnahmen der Selbstbehandlung einschließt, um die physische und psychische Verfassung des/der Patienten/in mit einer chronischen Lungenkrankheit zu verbessern und die Adhärenz zu gesundheitsfördernden Maßnahmen zu verbessern (205).

Für die Durchführung von Belastungsuntersuchungen wie Spiroergometrie oder Gehtests im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation zur Validierung der Effektivität oder zur Trainingssteuerung wird auf die Empfehlung der DGP zu Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie verwiesen (253). Aufgrund fehlender ambulanter Strukturen findet die pneumologische Rehabilitation in Deutschland fast ausschließlich im stationären Setting über eine Dauer von in der Regel 3 Wochen statt.

Abbildung 3: Übersicht über die verschiedenen Komponenten der pneumologischen Rehabilitation



Auswahl der Patient:innen zur pneumologischen Rehabilitation

Wesentlich für den Erfolg der pneumologischen Rehabilitation ist die Motivation der Patient:innen. Indiziert sind Rehabilitationsprogramme für alle Patient:innen, die sich durch ihre COPD beeinträchtigt fühlen (254). Dies gilt auch bei solchen mit weit fortgeschrittener COPD (255). Für Patient:innen, die aufgrund einer akuten Exazerbationen hospitalisiert waren, ist die Verordnung einer Rehabilitation im Sinne einer Anschlussheilbehandlung indiziert, da diese zu einer Reduktion des Re-Hospitalisierungsrisikos um 52% (95%KI 0.30 – 0.77) (256) und einem geringeren 1-Jahres Mortalitätsrisiko (257) führt.

Voraussetzung für die Verordnung von Leistungen zur medizinischen Rehabilitation ist das Vorliegen der medizinischen Indikation (COPD). Zudem sind im Sinne eines vorläufigen rehabilitationsmedizinischen Assessments die Reha-Bedürftigkeit, die Reha-Fähigkeit und eine positive Reha-Prognose auf der Grundlage realistischer, für die Versicherten alltagsrelevanter Rehabilitationsziele (242). Generell besteht eine Indikation zur pneumologischen Rehabilitation, wenn trotz adäquater Behandlung körperliche oder psychosoziale Krankheitsfolgen persistieren, welche alltagsrelevante Aktivitäten und die Teilnahme am normalen, privaten, öffentlichen oder beruflichen Leben behindern.

Wichtige spezielle Indikationen sind z.B.:

- Alltagsrelevante, persistierende COPD-Symptome
- Z.n. COPD-Exazerbation mit Hospitalisation

- Gefährdung der Erwerbsfähigkeit
- Drohende Pflegebedürftigkeit
- Altersrelevante psychosoziale Krankheitsfolgen (Depressionen, Angst, Rückzugstendenz)
- Notwendigkeit von Reha-spezifischen, nicht medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Umfang erfolgen können, z.B. körperliches Training, Physiotherapie, Patientenschulung und psychosoziale Hilfen.

Effekte der pneumologischen Rehabilitation

Wesentliche Ziele der pneumologischen Rehabilitation sind die Linderung der Symptome, die Verbesserung physischer und psychischer Einschränkungen und damit verbunden eine Verbesserung der Lebensqualität (258). Die positiven Effekte der pneumologischen Rehabilitation sind in Tabelle 1 zusammengefasst (257-260).

Tabelle 1: Gesicherte Effekte der pneumologischen Rehabilitation bei COPD

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steigerung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit ▪ Abnahme der Atemnot (v.a. unter Belastung) ▪ Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten ▪ Abnahme von COPD assoziierter Angst und Depression ▪ Verbesserung der Funktion der Arme durch Training von Kraft und Ausdauer der oberen Extremität ▪ Bessere Erholung nach exazerbationsbedingtem Krankenhausaufenthalt ▪ Verbesserung der Prognose |
|---|

3.3. Medikamentöse Therapie

3.3.1. Die medikamentöse Therapie der COPD

Die initiale Therapie der COPD orientiert sich an der Symptomlast und dem individuellen Exazerbationsrisiko; zudem sollten die peripheren Bluteosinophilien-Zahlen in die Therapieentscheidung einfließen. In Analogie zur NVL COPD (2), sowie zu den internationalen Empfehlungen wie beispielsweise dem GOLD-Report und der ATS-Leitlinie, geht die Leitliniengruppe bei der Verwendung der Begriffe LAMA (langwirksames Anticholinergikum), LABA (langwirksamer β -Agonist) und ICS (inhalatives Glukokortikoid) von Gruppeneffekten aus (3, 261). Die Empfehlungen der fachärztlichen Leitlinie orientieren sich zwar an der bereits verfügbaren NVL COPD, gehen jedoch insbesondere bei Patient:innen mit hohem Exazerbationsrisiko stärker auf neuere Literatur ein, die zum Zeitpunkt des Erscheinens der NVL COPD noch nicht verfügbar war. Zudem werden neuartige Therapieoptionen mittels Biologika zur Exazerbationsprophylaxe diskutiert. Im Fall einer COPD mit der Zusatzdiagnose eines Asthma bronchiale sollte die Therapie entsprechend den Therapieempfehlungen des Asthmas erfolgen. Hierzu verweisen wir auf die entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien (82, 262, 263).

Zugleich sei auf die Empfehlung der NVL COPD (2) verwiesen, dass die Auswahl des Inhalationsgerätes sich nach der erfordernten inspiratorischen Flussrate, den kognitiven, visuellen und motorischen Fähigkeiten sowie den Präferenzen der Patient:innen richten sollte (2). Hierbei sollte beachtet werden, dass eine geringere Anzahl verschiedener Inhalatoren auch mit einer geringeren Fehlerrate bei ihrer Anwendung einhergeht (264).

Eine eigens entworfene Leitlinie widmet sich der Thematik einer klimabewussten Verordnung von Inhalativa (265). Insbesondere treibgasbetriebene Dosieraerosole weisen ein höheres Schädigungspotential für die Atmosphäre als andere Geräte auf (261, 266, 267). Jedoch sei an dieser Stelle erwähnt, dass mittlerweile verschiedene weniger belastende Dosieraerosole mit einem um bis zu 99% reduzierten Beitrag zur Klimaerwärmung in klinischen Studien getestet werden (268-279). Im August 2025 wurde das erste treibmittelgetriebene Dosieraerosol mit einem neuen, klimaschonenden Treibmittel HFO-1234ze in Deutschland zugelassen (280-282).

3.3.2. Bedarfstherapie

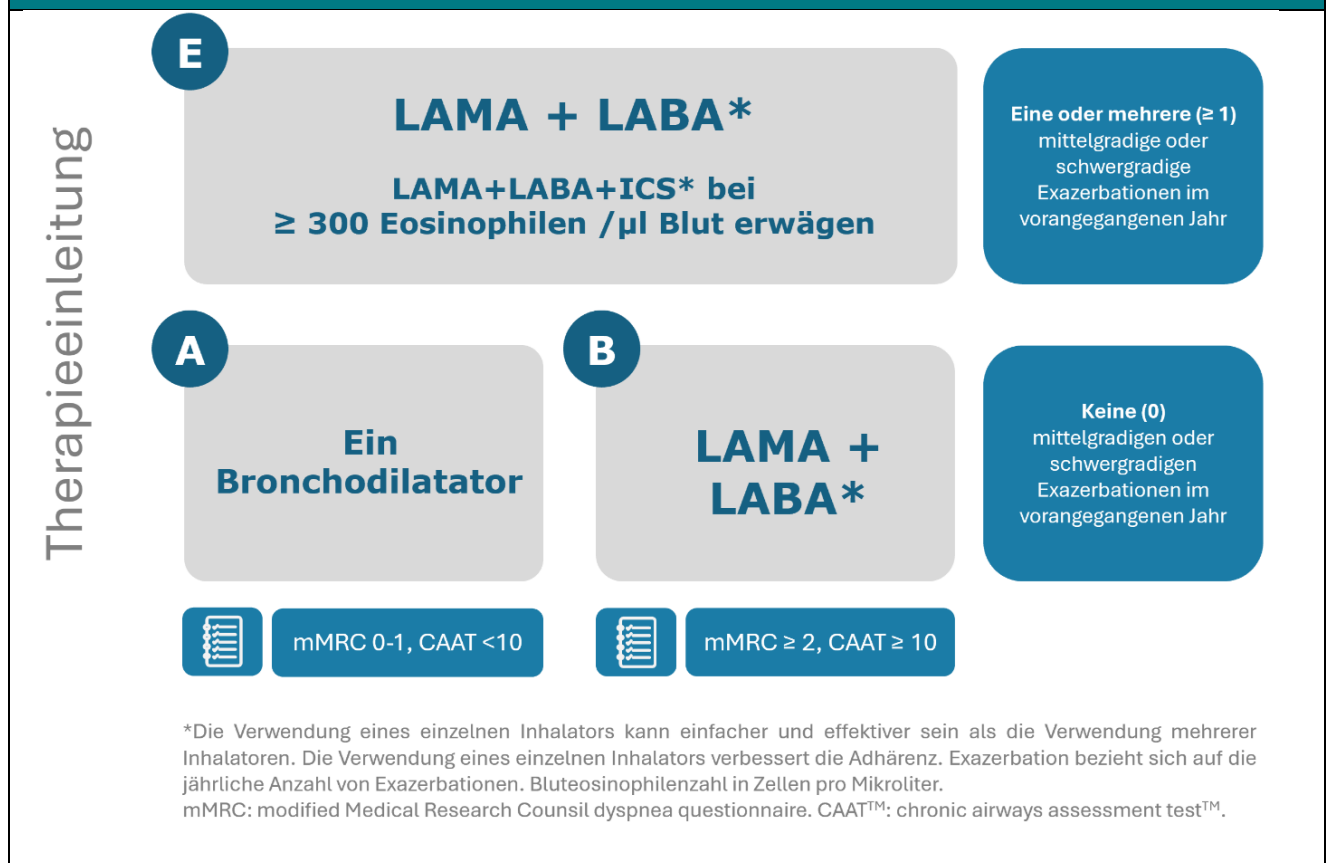
Entsprechend den internationalen GOLD-Empfehlungen und der NVL COPD sollte Patient:innen mit moderaten bis schweren Symptomen eine Bedarfstherapie angeboten werden. Eine ältere Cochrane-Analyse ergab, dass durch den Einsatz sowohl von kurzwirksamen Anticholinergika (SAMA) als auch von kurzwirksamen β -Agonisten (SABA) eine Symptomreduktion und eine verbesserte krankheitsspezifische Lebensqualität zu erzielen war. Es bestanden keine relevanten Unterschiede in der Effektivität der beiden genannten Substanzklassen oder deren Kombination, so dass das von den Patient:innen präferierte Präparat verordnet werden sollte (283). Eine Metaanalyse zur Evaluation der Kombination aus SAMA und LABA legte nahe, dass diese Kombination zu einer Symptomreduktion und verbesserten Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit führt (284). Bei der Verordnung der Bedarfstherapie sollte beachtet werden, dass ein hoher

Gebrauch von Bedarfsmedikation mit einem erhöhten COPD-Exazerbationsrisiko, erhöhtem kardiovaskulären Risiko, sowie unzureichender Symptomkontrolle und erhöhter Mortalität assoziiert ist (285-287). Patient:innen mit einem hohen Gebrauch der Bedarfstherapie sollten daher frühzeitig eine Optimierung ihrer Dauertherapie gemäß des empfohlenen Therapiealgorithmus (vgl. Abbildung 4) erhalten und engmaschig überwacht werden, um eine bestmögliche Behandlung sicherzustellen.

3.3.3. Medikamentöse Dauertherapie

Die Initialtherapie der COPD orientiert sich an der Symptom- und Exazerbationshistorie der Patient:innen und demnach an den GOLD-Gruppen A, B und E (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Initialtherapie der COPD (© 2025, 2026, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, available from www.goldcopd.org, published in Deer Park, IL, USA.(3, 172))



Initiale medikamentöse COPD-Therapie in GOLD-Gruppe A

Empfehlung	E 47.	neu Stand 2026
Patient:innen der GOLD-Gruppe A sollten in der Dauertherapie bevorzugt mit einem langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden.		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Die NVL COPD empfiehlt in der Initialtherapie für Patient:innen mit COPD mit leicht oder mittelgradiger Symptomatik eine reine Bedarfstherapie mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator oder alternativ eine LAMA- oder LABA-Monotherapie. Hierbei beziehen sich die NVL-Empfehlungen auf die seinerzeit verfügbaren Daten, welche eine schrittweise Therapieeskalation favorisierten (288). Bei wenig symptomatischen Patient:innen mit niedrigem Exazerbationsrisiko ist die Datenlage für die Initialtherapie der COPD sehr beschränkt. Die aktuellen GOLD-Empfehlungen schlagen die bevorzugte Einleitung einer Therapie mit einem langwirksamen Bronchodilatator vor, alternativ könnten kurzwirksame Bronchodilatoren als Bedarfstherapie eingesetzt werden (3). Aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen wie beispielsweise Tachykardie, Vasodilatation, Hypoxämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Tachyarrhythmie und Tremor im Falle einer zu intensiven Verwendung kurzwirksamer Bronchodilatoren ist eine reguläre Dauertherapie mit diesen Substanzen nicht zu empfehlen (289-291).

Wir schließen uns daher der GOLD-Empfehlung für den bevorzugten Einsatz einer Dauertherapie mit einer langwirksamen Substanz bei Patient:innen der GOLD-Gruppe A an. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 verglich den klinischen Effekt des Einsatzes von Tiotropiumbromid als Monotherapie mit dem lang-wirksamer β -Agonisten. Hierbei zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Effekte auf Symptomlast, Mortalität oder FEV₁, jedoch ein geringer Vorteil bei der Reduktion der Exazerbationen unter der Anwendung von Tiotropiumbromid (292). Daher können beide Substanzgruppen bei Patient:innen der GOLD-Gruppe A zur Anwendung kommen.

Initiale medikamentöse COPD-Therapie in GOLD-Gruppe B

Empfehlung	E 48.	neu Stand 2026
Patient:innen der GOLD-Gruppe B sollen in der Initialtherapie eine langwirksame duale Bronchodilatation erhalten.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Verschiedene Studien und Metaanalysen konnten bis zum Zeitpunkt des Erscheinens der NVL COPD zwar eine Überlegenheit der LABA/LAMA-Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen LABA- oder LAMA-Therapie bei der Verbesserung der Lungenfunktion aufzeigen (293-295), jedoch waren die Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserungen der Symptome und Lebensqualität heterogen und teilweise aufgrund einer gleichzeitigen Therapie mit ICS nicht eindeutig interpretierbar (295-308). Die EMAX-Studie untersuchte in einer großen Studienpopulation den Effekt einer dualen Bronchodilatation im Vergleich zu einem LABA oder einem LAMA bei symptomatischen Patient:innen mit COPD und niedrigem Exazerbationsrisiko ohne Begleitmedikation mit inhalativen Steroiden (306). Verglichen mit den Monotherapien zeigte sich neben einer signifikanten Besserung der

Lungenfunktion unter dualer Bronchodilatation ($p < 0,001$) eine signifikante Verbesserung des Transition Dyspnoe Index, sowie aller anderen erhobenen Symptom-Scores (306). Daher wird bei symptomatischen Patient:innen der GOLD-Gruppe B eine initiale duale Bronchodilatation empfohlen.

Bei fortbestehender Dyspnoe unter dualer Bronchodilatation sollte, neben einer Überprüfung der korrekten Anwendung des Inhalators, ein Wechsel der verwendeten Medikamente bzw. im Falle einer offenen dualen Bronchodilatation die Umstellung auf ein Kombinationspräparat in einem Inhalator erwogen werden. Es gibt nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien, welche die verschiedenen LABA/LAMA-Kombinationen direkt miteinander verglichen haben (309-312). Eindeutige Schlüsse können derzeit nicht gezogen werden. Insgesamt legen gleichwohl verschiedene Arbeiten nahe, dass fixe Kombinationspräparate den offenen Kombinationen überlegen sind (305, 313-317). Darüber hinaus sollten andere Ursachen für die bestehende Symptomatik, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, ausgeschlossen und die nicht-medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft werden.

Medikamentöse Therapie bei COPD und signifikanter Lungenüberblähung ohne spirometrisch definierte Obstruktion

Empfehlung E 49.	neu Stand 2026
Bei symptomatischen Patient:innen ($CAAT \geq 10$ und/oder $mMRC \geq 2$) mit Hinweisen auf eine Lungenüberblähung ohne spirometrisch definierte Obstruktion kann ein Therapieversuch mit einer dualen Bronchodilatation erwogen werden.	
Empfehlung offen; Konsensstärke: Konsens	

Der Einsatz von Bronchodilatoren bei symptomatischen, aktiven oder ehemaligen Raucher:innen ohne obstruktive Ventilationsstörung in der Spirometrie wurde bislang erst in einer Studie untersucht; hierbei konnte keine relevante Reduktion der Symptomlast gezeigt werden (318). Einschränkend ist festzuhalten, dass in dieser Studie ganzkörperplethysmographische Parameter wie beispielsweise die Lungenüberblähung keine Berücksichtigung fanden. Das ist relevant, da bekannt ist, dass Bronchodilatoren die Lungenüberblähung in Ruhe (statische Lungenüberblähung) und bei Belastung (dynamische Lungenüberblähung) reduzieren können (319-321) und damit eine höhere Belastbarkeit erzielt werden kann. Die Assoziation zwischen Lungenüberblähung und verschiedenen patientenorientierten Outcome-Parametern wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Studien untersucht. Es zeigte sich beispielsweise ein deutlicher Zusammenhang zwischen reduzierter inspiratorischer Kapazität, Symptomlast und verminderter Belastbarkeit (322-326). Leider gibt es bislang keine prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie, welche die Anwendung einer inhalativen Bronchodilatation bei symptomatischen Personen mit Lungenüberblähung und fehlendem Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung untersucht hat.

Da die COPD in den kleinen Atemwegen beginnt, entzieht sie sich in den frühen Stadien dem spirometrischen Nachweis einer Obstruktion (sogenannte „stille Zone“) (327, 328). Zudem kann auch in einigen Fällen der primär-führende Emphysemtyp ohne

spirometrische Obstruktion auftreten (siehe Kapitel Diagnostik). In den frühen Stadien einer Erkrankung der kleinen Atemwege ist es zudem oft schwierig, zwischen dem Beitrag der Erkrankung der kleinen Atemwege und einem Emphysem zu unterscheiden (329). Daher kann nach Ansicht des Expertengremiums bei Patient:innen mit vermehrten Symptomen und Lungenüberblähung auch ohne Nachweis einer spirometrischen Obstruktion ein Therapieversuch mit einer dualen Bronchodilatation erfolgen.

Medikamentöse Initialtherapie in der GOLD-Gruppe E

Empfehlung E 50.	neu Stand 2026
Bei therapienaiven Patient:innen mit ≥ 1 mittelgradiger Exazerbation in der Anamnese soll die Einleitung einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) erfolgen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung E 51.	neu Stand 2026
Bei therapienaiven Patient:innen mit schweren oder ≥ 1 mittelgradigen Exazerbation in der Vorgeschichte sowie bei ≥ 300 Eosinophilen/ μ l Blut kann die direkte Einleitung einer Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS) in Betracht gezogen werden.	
Empfehlung offen; Konsensstärke: Konsens	

Die Prävention von Exazerbationen und deren Folgekomplikationen ist eines der Hauptziele der medikamentösen Therapie der COPD. Die Zahl aufgetretener Exazerbationen in der Vergangenheit ist wiederum einer der stärksten Prädiktoren für künftige Exazerbationen (165, 330, 331). Daher sind die Erfassung und Dokumentation von Exazerbationen unerlässlich für eine optimale Therapiesteuerung. Die NVL COPD empfiehlt bei therapienaiven Patient:innen mit Exazerbationen in der Anamnese vorrangig die Monotherapie mit einem LAMA, da diese sich im Vergleich zu LABA in der Vermeidung von Exazerbationen als überlegen erwiesen haben. Demgegenüber empfehlen die aktuellen internationalen Empfehlungen des GOLD-Komitees bei dieser Indikation die duale Bronchodilatation (LAMA/LABA) als Erstlinientherapie.

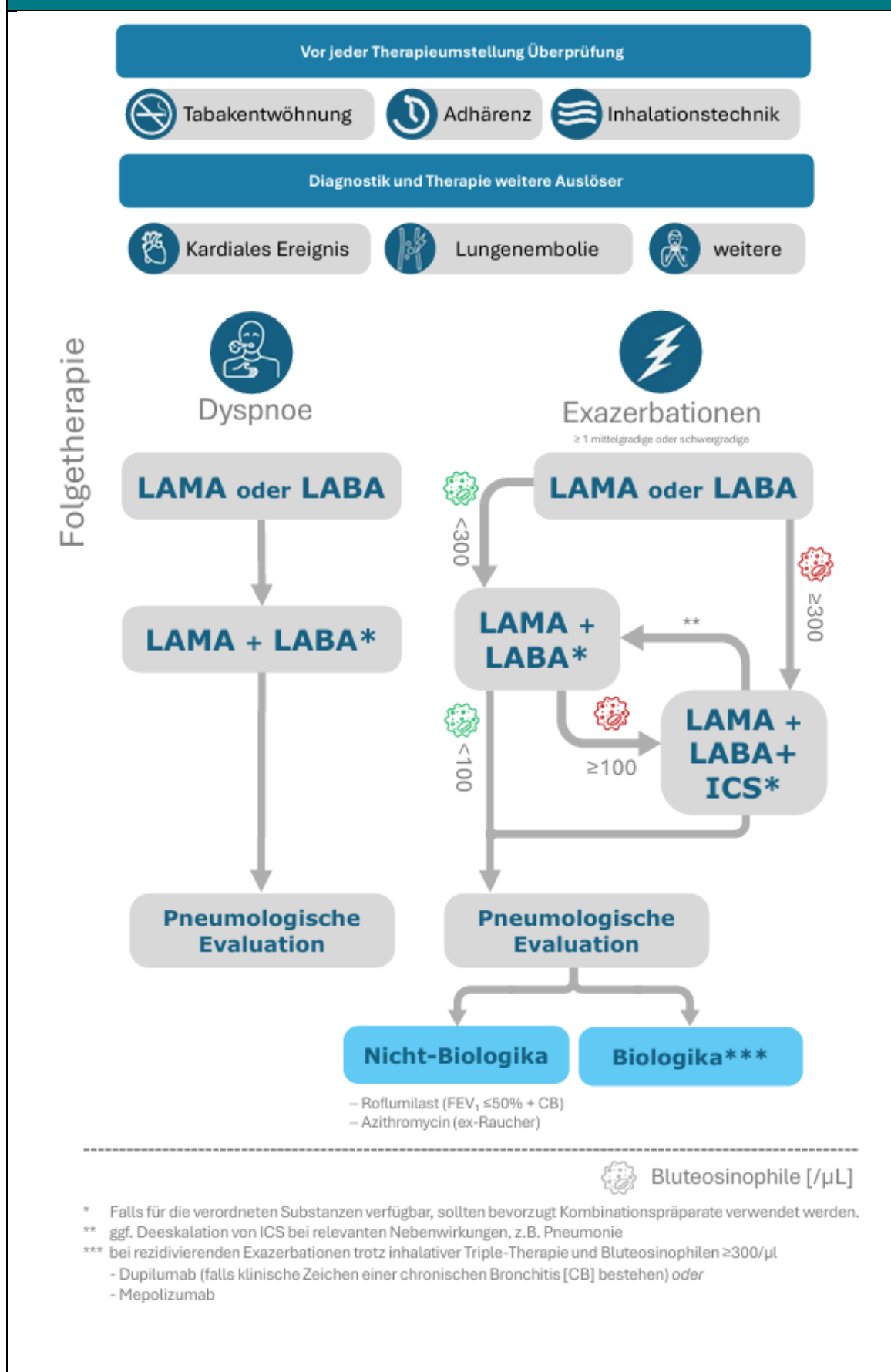
In einem 2018 publizierten Cochrane-Review mit einer Netzwerk-Metaanalyse von 99 RCTs und insgesamt 101,311 Studienteilnehmer:innen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Kombinationstherapien LABA/LAMA und LABA/ICS, sowie der Monotherapien LABA oder LAMA bei der COPD verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination LABA/LAMA die wirksamste Therapie zur Reduktion von COPD-Exazerbationen war. Im Vergleich zu LABA/ICS, LAMA und LABA reduzierte LABA/LAMA signifikant das Risiko für mittelschwere bis schwere Exazerbationen (HR 0,86–0,70) sowie für schwere Exazerbationen (HR 0,78–0,64) in der Hochrisikogruppe (294). Zudem zeigte sich ein genereller Trend zu einer stärkeren Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität unter Therapie mit Kombinationen im Vergleich zu den Monotherapien, wobei die LABA/ICS-Kombination verglichen mit den nicht ICS-haltigen Therapien mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien verbunden war (294).

Die periphere Eosinophilenzahl gilt als relevanter Biomarker zur Abschätzung des individuellen Nutzens einer ICS-Therapie bei der COPD (3, 332). Es besteht eine Beziehung zwischen Bluteosinophilenzahl und ICS-Wirkung auf die Exazerbationsrate, indem sich bei höheren Eosinophilenwerten ein stärkerer präventiver Effekt von ICS zeigte, während bei niedrigen Werten (<100 Zellen/ μl) kaum ein therapeutischer Nutzen nachweisbar war (332). Niedrige Eosinophilenwerte sind zudem mit einem ungünstigeren Mikrobiomprofil assoziiert, insbesondere mit einer höheren Prävalenz von Proteobakterien (z.B. *Haemophilus spp.*), sowie einem erhöhten Risiko für bakterielle Infekte und Pneumonien unter ICS (333-336). Dieser Schwellenwert kann daher zur Identifikation von Patient:innen mit geringer Eignung für ICS herangezogen werden. Umgekehrt identifizierte eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μl Patient:innen mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein gutes Ansprechen auf ICS.

Eine Real-World-Observationsstudie untersuchte den Effekt einer initialen Triple-Therapie gemäß der GOLD-Empfehlung bei Patient:innen der GOLD-Gruppe E im Vergleich zur dualen Bronchodilatation in Abhängigkeit von der Zahl der peripheren Eosinophilen (337). Hierbei zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen der GOLD-Gruppe E mit ≥ 300 Eosinophilen/ μl ein Vorteil der initialen Triple-Therapie hinsichtlich einer Exazerbationsreduktion, wohingegen sich bei Patient:innen mit Eosinophilenzahlen $< 300/\mu\text{l}$ kein Vorteil bei der Einleitung einer initialen Triple-Therapie ergab (337).

Die Leitliniengruppe schließt sich daher den GOLD-Empfehlungen an und empfiehlt die duale Bronchodilatation (LAMA/LABA) als Initialtherapie bei therapienaiven Patient:innen mit Exazerbationen in der Anamnese. Zusätzlich kann bei Risikopatient:innen mit ≥ 300 Eosinophilen/ μl die direkte Einleitung einer Triple-Therapie als praktische Überlegung in Betracht gezogen werden. An dieser Stelle sei jedoch drauf hingewiesen, dass es sich beim Einsatz einer initialen Triple-Therapie formal um einen Off-Label-Einsatz handelt.

Abbildung 5: Folgebehandlung der COPD (modifiziert nach GOLD (3, 172))



Abklärung und Weiterbehandlung bei persistierenden Symptomen und/oder Exazerbationen trotz optimaler inhalativer Therapie

Empfehlung E 52.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD, die unter bestehender inhalativer Therapie über fortbestehende Symptome und/oder Exazerbationen berichten, soll eine Umstellung der inhalativen Therapie geprüft werden. Dabei sind Adhärenz, Inhalationstechnik, Impf- und Rauchstatus, Rehabilitationsmöglichkeiten, sowie die Diagnostik und Behandlung von Komorbiditäten zu berücksichtigen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung E 53.	neu Stand 2026
Bereits eine einzige stattgehabte Exazerbation unter bestehender inhalativer Therapie soll zu einer Überprüfung der Therapie und ggf. ihrer Anpassung führen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Bei allen Patient:innen, die unter einer bestehenden inhalativen Therapie ihrer COPD über unverändert hohe Symptomlast und/oder Exazerbationen berichten, sollte eine Therapieanpassung geprüft werden. Gleichzeitig sollten in diesem Zusammenhang weitere Faktoren wie die Überprüfung der Therapie-Adhärenz, der Inhalationstechnik, des Impf- und Rauchstatus, die Möglichkeit ambulanter oder stationärer Rehabilitationsmaßnahmen, sowie die Diagnostik bzw. optimale Behandlung von Komorbiditäten berücksichtigt werden. Die Folgebehandlung der COPD richtet sich nach dem unter Abbildung 5 genannten Therapiealgorithmus. Eine stattgehabte Exazerbation ist der derzeit stärkste Prädiktor für eine erneute Exazerbation (331). Daher sei erneut darauf hingewiesen, dass allein bereits eine stattgehabte Exazerbation unter bestehender inhalativer Therapie zu einer Überprüfung der Therapie und ggf. ihrer Anpassung führen sollte.

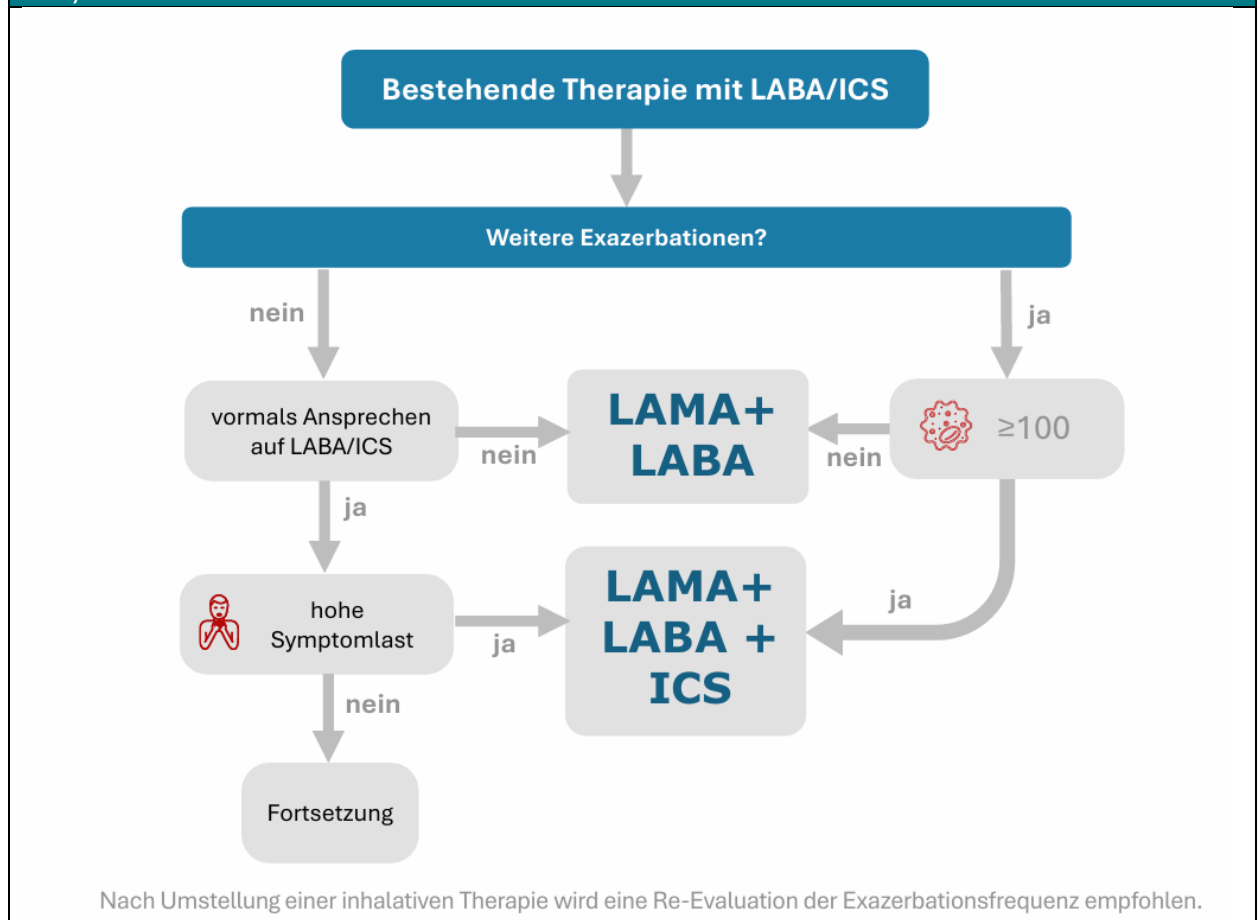
In Bezug auf die Eskalationsstrategie gilt hierbei zu unterscheiden, ob es sich primär um symptomatische Patient:innen (führendes Symptom Dyspnoe) oder um Patient:innen mit stattgehabten Exazerbationen trotz bestehender inhalativer Therapie handelt.

Fortbestehende Symptome trotz inhalativer Therapie

Empfehlung	E 54.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit fortbestehenden Symptomen unter einer Monotherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA oder LABA) soll die inhalative Therapie auf eine duale Bronchodilatation umgestellt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 55.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit fortbestehenden Symptomen, die eine ICS/LABA-Therapie erhalten und bislang keine Exazerbationshistorie aufweisen, sollte ein Wechsel auf eine LABA/LAMA-Kombinationstherapie erfolgen.		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Besteht bereits eine inhalative Therapie mit einer bronchienerweiternden inhalativen Therapie (entweder LABA oder LAMA), so sollte bei fortbestehenden Symptomen die inhalative Therapie auf eine duale Bronchodilatation erweitert werden. Besteht bereits eine duale Bronchodilatation, so sollten ein Präparat-Wechsel überlegt und andere Ursachen für die Symptome, insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten, geprüft werden (siehe Abschnitt 4.2.1). Bei Patient:innen, die eine ICS/LABA-Therapie erhalten und bislang keine Exazerbationshistorie aufweisen, sollte ein Wechsel auf eine LABA/LAMA-Kombinationstherapie erfolgen (3) (siehe Abbildung 6). Darüber hinaus sollte stets die Ausschöpfung nicht-medikamentöser Therapieoptionen überprüft werden.

Abbildung 6: Umstellung einer bestehenden Therapie mit LABA/ICS (modifiziert nach GOLD (3, 172).



Fortbestehende Exazerbationen trotz inhalativer Therapie

Empfehlung	E 56.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit fortbestehenden Exazerbationen unter einer Monotherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA oder LABA) und Bluteosinophilen $<300/\mu\text{L}$ soll die Therapie auf eine duale Bronchodilatation (LAMA/LABA) eskaliert werden. Eine alleinige ICS/LABA-Kombinationstherapie wird bei der COPD nicht empfohlen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Empfehlung	E 57.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit fortbestehenden Exazerbationen unter dualer Bronchodilatation (LAMA/LABA) und Bluteosinophilen $\geq 100/\mu\text{L}$ soll die inhalative Therapie auf eine Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) eskaliert werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Empfehlung E 58.	neu Stand 2026
Bei der Verordnung einer inhalativen Triple-Therapie sollte ein Kombinationspräparat (Single-Inhaler-Triple-Therapie, SITT) verordnet werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

In Bezug auf die inhalative Therapie ist bei Patient:innen, die unter Monotherapie, aber auch unter einer dualen Bronchodilatation weiter exazerbieren, die entscheidende Frage, ob eine Indikation für eine inhalative Steroidtherapie besteht. Die aktuellen internationalen Empfehlungen sprechen sich explizit gegen eine alleinige Kombination mit ICS/LABA aus. Bei Patient:innen, die eine ICS/LABA-Therapie erhalten und eine Exazerbationshistorie sowie periphere Eosinophilenzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ aufweisen, sollte in Anbetracht der positiven Ergebnisse zur Exazerbationsprophylaxe unter Triple-Therapie (siehe unten) eine Umstellung auf eine Triple-Therapie erfolgen (siehe Abbildung 6). In begründeten Einzelfällen kann bei langjährig stabilem Krankheitsverlauf unter ICS/LABA die Therapie fortgeführt werden (3). Die Leitliniengruppe schließt sich diesen Empfehlungen an.

Patient:innen mit Exazerbationen unter Monotherapie sollten zunächst auf eine duale Bronchodilatation umgestellt werden, während bei Patient:innen mit Folgeexazerbationen und Bluteosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$ eine direkte Eskalation auf eine Triple-Therapie empfohlen wird.

Unter Berücksichtigung der fünf randomisierten kontrollierten Studien, in denen die Triple-Therapie bei Patient:innen mit (TRIBUTE (338), IMPACT (339), ETHOS (340), FULFIL (341), TRILOGY (342)) oder ohne Exazerbationen in der Vorgeschichte (KRONOS (343)) untersucht wurden, kam die NVL COPD zu dem Ergebnis, dass die Triple-Therapie die Exazerbationsrate bei Patient:innen mit Exazerbationen und wiederkehrenden Exazerbationen in der Vorgeschichte signifikant reduziert (2). Auch in diesem Zusammenhang gilt, dass eine höhere Eosinophilenzahl mit einer stärkeren Reduktion künftiger Exazerbationen durch die Triple-Therapie assoziiert ist.

Basierend auf diesen Daten und klinischen Erwägungen hält die Leitliniengruppe die Triple-Therapie für eine wichtige Therapieeskalation bei Patient:innen mit COPD, bei denen trotz Behandlung mit einer LAMA/LABA-Kombination weiterhin Exazerbationen auftreten. In der IMPACT-Studie zeigte sich sowohl für eine Triple-Therapie (Umeclidinium/Fluticasonfuroat/Vilanterol) als auch für eine ICS/LABA-Kombination (Fluticasonfuroat-Vilanterol) ein Signal für eine niedrigere Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu einer dualen Bronchodilatation (Umeclidinium/Vilanterol) [57]. Auch in ETHOS zeigte sich ein Signal hinsichtlich einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit unter Triple-Therapie (Glycopyrronium/Formoterol/Budesonid) gegenüber einer dualen Bronchodilatation (Glycopyrronium/Formoterol) [58]. Sekundäranalysen der IMPACT- und ETHOS-Studien, welche zusätzliche Vitalstatus-Daten einbezogen und zuvor zensierte Patient:innen berücksichtigten [62, 63], sowie aktuelle Übersichtsarbeiten [64] bestätigen den Hinweis auf eine Reduktion der Gesamtmortalität durch die inhalative Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Bronchodilatation.

Eine Cochrane-Analyse untersuchte den Effekt einer zusätzlichen ICS-Therapie zu einer bestehenden LABA/LAMA-Kombinationstherapie bei Patient:innen mit COPD (344). In die Analyse wurden die Daten von vier Studien mit insgesamt 15.412 Patient:innen eingeschlossen. Die meisten Patient:innen wiesen eine symptomatische COPD mit schwerer bis sehr schwerer Atemwegsverengung und einer oder mehreren mittelgradigen bis schweren COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten auf. Die Studienmedikamente unterschieden sich zwischen den eingeschlossenen Studien. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die inhalative Triple-Therapie im Vergleich zu einer dualen LABA/LAMA-Kombination die Rate mittelgradiger bis schwerer COPD-Exazerbationen senkte. Dieser Effekt war in Subgruppenanalysen stärker ausgeprägt bei Patient:innen mit höheren Bluteosinophilenzahlen (≥ 150 , bzw. $200/\mu\text{L}$; RR 0,67) im Vergleich zu Patient:innen mit niedrigeren Eosinophilenzahlen (<150 , bzw. $200/\mu\text{L}$; RR 0,87). Für schwere Exazerbationen wurde ebenfalls eine Reduktion festgestellt (RR 0,75; $n = 14.131$; Evidenz mit geringer Sicherheit) (344).

Hinsichtlich patientenorientierter Endpunkte ergab die Cochrane-Analyse, dass die Triple-Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, statistisch signifikant und klinisch relevant verbesserte (≥ 4 Punkte Verbesserung; Odds Ratio (OR) 1,35; $n = 14.070$; Evidenz mit hoher Sicherheit). Auch Symptome und die Lungenfunktion verbesserten sich unter Triple-Therapie. Allerdings lagen diese Verbesserungen unterhalb der jeweiligen minimal klinisch relevanten Schwellen (344). Die Cochrane-Analyse zeigte unter Triple-Therapie ein erhöhtes Pneumonierisiko als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (3,3 % vs. 1,9 %; OR 1,74; $n = 15.412$; Evidenz mit mittlerer Sicherheit) (344). Zudem ergaben sich in der Cochrane-Analyse Hinweise auf eine Senkung der Gesamtmortalität unter Triple-Therapie (1,4 % vs. 2,0 %; OR 0,70, $n = 15.397$; Evidenz mit geringer Sicherheit) (344).

In Zusammenschau der Literaturrecherche empfehlen wir, die Indikation für eine ICS-haltige Therapie unter Berücksichtigung relevanter Risikofaktoren wie Pneumonien und Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung regelmäßig zu überprüfen. Ist eine ICS-Therapie bei COPD indiziert, empfehlen wir analog zu den internationalen Empfehlungen die Anwendung in Form einer Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS). In diesem Zusammenhang sind Fixkombinationen aus einem einzigen Inhalator (fixe Triple-Therapie) der Verwendung verschiedener Inhalatoren vorzuziehen (345, 346).

In einer großen retrospektiven spanischen Kohorte wurde anhand von Real-World-Daten der Behandlungseffekt einer Single-Inhaler-Triple-Therapie (SITT) mit einer Multiple-Inhaler-Triple-Therapie (MITT) bei Patient:innen mit COPD verglichen (314). Im 12-monatigen Beobachtungszeitraum zeigten sich unter einer SITT eine höhere Therapieadhärenz, ein reduziertes Exazerbationsrisiko, sowie eine niedrigere Gesamtmortalität, zudem niedrigere Therapiekosten im Vergleich zu einer MITT (314). Daten aus Deutschland wiesen analog auf eine potentielle Kosteneinsparung bei Verwendung einer SITT verglichen mit einer MITT hin (347). Zudem ergab eine Real-World-Studie aus den USA eine reduzierte Gesamtmortalität, sowie eine niedrigere Rate von schweren kardiovaskulären Ereignissen unter SITT verglichen mit einer MITT (348). Eine weitere Studie konnte analog eine verbesserte Therapieadhärenz und Reduktion von Exazerbationen nach einem Wechsel von einer MITT zu einer SITT aufzeigen (349).

Frühzeitige Therapieeskalation als präventive COPD-Therapie

Empfehlung	E 59.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD und rezidivierenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie sowie guter Adhärenz und Inhalationstechnik soll eine weitergehende Abklärung erfolgen, mittels (1) wiederholter detaillierter Anamnese-Erhebung, (2) Bestimmung von Biomarkern, und wenn möglich (3) nativem niedrig-Dosis CT des Thorax.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung		

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Zeitpunkt der Therapieeskalation. Bislang erfolgt die Diagnosestellung der COPD häufig erst sehr spät im Krankheitsverlauf, oder sogar erst nach einem COPD-bedingten Krankenhausaufenthalt; dies führt *per se* bereits zu einem verzögerten Behandlungsbeginn (145, 350-352). Gleichzeitig besteht das Problem, dass Exazerbationen aufgrund verschiedener Faktoren häufig nicht berichtet werden und damit die Therapie potentiell zu spät eskaliert wird (353). Untersuchungen auf der Basis von Beobachtungsdaten ergaben, dass eine frühzeitige Therapieeskalation hilfreich sein kann, um künftige Exazerbationen sowie kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern (354-359). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei den genannten Beobachtungsstudien, die auf eine signifikante Wirksamkeit bei sofortiger Behandlungsaufnahme hindeuten, eine potentielle Beeinflussung durch zeitbezogene Verzerrungen relevant sein könnte, so dass eine endgültige Bestätigung dieser Ergebnisse durch randomisiert-kontrollierte Studien notwendig wäre (360). Die Leitliniengruppe betont gleichwohl die Notwendigkeit, auf stattgehabte Exazerbationen rasch zu reagieren.

Bei Patient:innen, die trotz einer optimalen inhalativen Therapie weiterhin Exazerbationen aufweisen, ist eine weiterführende CT-Thorax-Bildgebung notwendig, um strukturelle pulmonale Veränderungen, die Exazerbationen begünstigen, zu identifizieren (siehe auch Abschnitt CT-Diagnostik). Nach erneuter, sorgfältiger Überprüfung behandelbarer Faktoren (z.B. Adhärenz, Inhalationstechnik, Impfstatus etc.) sollten sie einem Facharzt/Fachärztin für Pneumologie vorgestellt werden, um weitere, nachstehend gelistete Therapieoptionen zu evaluieren.

Die Therapieoptionen für Patient:innen mit Folgeexazerbationen unter optimaler inhalativer Therapie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Add-on-Therapieoptionen für Patient:innen mit Folgeexazerbationen unter optimaler inhalativer Therapie			
Medikamente	Wirkstoffklassen	Patientengruppen/ Charakteristika	Zulassungskriterien/ Stand
Azithromycin	Makrolide	Keine generelle Empfehlung; Anwendung kann im Einzelfall (ehemalige Raucher und Bronchiektasen nach Ausschluss einer Kolonisation/Infektion mit	Off-Label-Use bei COPD

		NTM) unter sorgfältiger Überwachung möglicher Nebenwirkungen erwogen werden.	
Roflumilast	PDE-4-Inhibitor	FEV ₁ <50 % / Solls nach Bronchodilatation, chronische Bronchitis, engmaschiges Monitoring von Körpergewicht und psychischem Befinden	Zugelassen für Erwachsene mit COPD, FEV ₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% /Soll und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (361, 362)
Dupilumab*	Anti-IL-4/13-Antikörper	Typ-2-Entzündung (Eosinophile ≥ 300/μL), chronische Bronchitis	Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist [§] (363).
Mepolizumab*	Anti-IL-5-Antikörper	Typ-2-Entzündung (Eosinophile ≥300/μL; MATINEE)	Zugelassen als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist [§] (364).
*Neben Dupilumab und Mepolizumab, für die die Daten der Zulassungsstudien bereits veröffentlicht wurden, befinden sich verschiedene weitere Biologika in der klinischen Prüfung. [§]Der Begriff "unkontrollierte COPD" ist bislang nicht definiert. Es sollte bei der Verordnung den konkreten Kriterien der Zulassungs-Studien gefolgt werden. Aktualisierungen in Abhängigkeit von erfolgten Zulassungen sind vorgesehen.			

Add-on-Therapieoptionen für Patient:innen mit Folgeexazerbationen unter optimaler inhalativer Therapie

Azithromycin

Empfehlung E 60.	neu Stand 2026
Der Einsatz einer oralen Dauertherapie mit Azithromycin im Off-Label-Use kann bei ausgewählten Nichtraucher:innen und Ex-Raucher:innen mit rezidivierenden Exazerbationen unter Triple-Therapie unter sorgfältiger Kontrolle von EKG, Innenohr- und Leberfunktion erwogen werden.	
Offene Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 61.	neu Stand 2026
Zudem soll vor dem Einsatz einer Azithromycin-Therapie eine Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien ausgeschlossen werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Azithromycin ist ein Makrolidantibiotikum, das immunmodulatorische, entzündungshemmende und antibakterielle Eigenschaften besitzt (365). Der Einsatz zur Prävention von COPD-Exazerbationen wurde in verschiedenen Studien untersucht. In einer randomisierten Studie wurde Azithromycin (250 mg täglich) über ein Jahr bei Patient:innen mit COPD und einer Exazerbationshistorie eingesetzt. Die Azithromycin-Gruppe zeigte eine signifikant längere Zeit bis zur ersten Exazerbation. Auch zeigten sich eine signifikant längere mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation (266 Tage gegenüber 174 Tagen, $p < 0,001$) sowie eine geringere Exazerbationsrate (1,48 vs. 1,83 pro Jahr, $p = 0,01$). In der Azithromycin-Gruppe wurde jedoch häufiger eine Hörminderung beobachtet (25 % vs. 20 %, $p = 0,04$), zudem kam es vermehrt zu einer Kolonisation der Nasopharynx mit Azithromycin-resistenten Erregern (366).

In einer post-hoc-Analyse zeigte Azithromycin die größte Wirksamkeit bei der Reduktion von Exazerbationen, die sowohl Antibiotika als auch Steroide erforderten ($p = 0,0002$). Kein Unterschied in der Wirksamkeit wurde in Bezug auf Geschlecht, chronische Bronchitis, Inhalationstherapie oder Sauerstoffnutzung festgestellt. Ältere Patient:innen und solche mit milderem GOLD-Stadium profitierten am meisten ($p = 0,02$ bzw. $0,04$). Besonders hervorzuheben ist, dass bei aktiven Rauchern keine Reduktion der Exazerbationen durch Azithromycin beobachtet wurde (367).

In einer weiteren Studie wurden 92 Patient:innen mit COPD und mindestens 3 Exazerbationen im Vorjahr 1:1 randomisiert und 500 mg Azithromycin (dreimal pro Woche für 12 Monate) oder Placebo zu ihrer Standardbehandlung verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Exazerbationen. Die Azithromycin-Gruppe zeigte signifikant weniger Exazerbationen (1,94 vs. 3,22 pro Jahr, $p=0,001$). Die häufigste Nebenwirkung waren Diarrhöen (19% vs. 2% unter Placebo (368)). Eine aktuelle Metaanalyse zum Einsatz von Makrolid-Antibiotika bei Erwachsenen mit Bronchiektasen ergab, dass eine Langzeit-Makrolid-Therapie Exazerbationen reduzierte und die Lungenfunktion verbesserte (369). Bei Patient:innen mit COPD, die nicht mehr aktiv

rauchen und trotz einer Triple-Therapie weiterhin Exazerbationen erleiden, empfiehlt das GOLD-Komitee, unter Berücksichtigung einer möglichen Resistenzentwicklung die Hinzunahme von Azithromycin zu erwägen (3). In der NVL COPD wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika kritisch betrachtet. Die Autor:innen weisen darauf hin, dass eine prophylaktische Anwendung in Einzelfällen eine Option zur Reduktion von Exazerbationen sein kann, diese jedoch auch im Hinblick auf eine mögliche Resistenzentwicklung nicht als Standardbehandlung empfohlen wird.

Azithromycin ist in Deutschland nur für die Behandlung akuter Infektionen zugelassen. Wird es als Dauertherapie eingesetzt, erfolgt dies außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use), was bei der Verordnung zu beachten ist (erweiterte Aufklärung und schriftliches Einverständnis der Patient:innen und Off-Label-Antrag bei der zuständigen Krankenkasse mit anschließender Genehmigung). Zudem sollte zur Erfassung des kardialen Risikos (370) vor Beginn der Therapie und im Verlauf eine EKG-Kontrolle auf ein Long-QT-Syndrom erfolgen. Generell ist jedoch die Makrolid-Erhaltungstherapie in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse als relativ sicher einzuschätzen. Daten einer großen Beobachtungsstudie aus Hongkong (2001–2018) mit 22.895 Patient:innen mit Bronchiektasen zeigten, dass die Makrolidtherapie das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse signifikant senkte, ohne das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen zu erhöhen (371).

Weitere Kontrollen umfassen die Untersuchung von Gehör und Gleichgewicht (Schwindel), sowie gegebenenfalls eine Tonaudiometrie zur Erfassung einer Innenohrtoxizität. Zudem sind Laboruntersuchungen (AST/GOT, ALT/GPT, Bilirubin, Differenzialblutbild) zur Überwachung der Hepatotoxizität, sowie möglicher Blutbildveränderungen notwendig. Darüber hinaus sollte regelmäßig eine Anamnese durchgeführt und über gastrointestinale Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Die Leitliniengruppe empfiehlt keinen generellen Einsatz einer Azithromycin-Dauertherapie. Eine Anwendung kann im Einzelfall, besonders bei ehemaligen Rauchern mit wiederkehrenden Exazerbationen und begleitende Bronchiektasen, unter sorgfältiger Überwachung möglicher Nebenwirkungen erwogen werden. Zudem muss eine Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien ausgeschlossen werden.

PDE-4-Inhibitoren und neue anti-inflammatorische Wirkstoffe

Empfehlung E 62.	neu Stand 2026
Der Einsatz des PDE-4-Inhibitors Roflumilast kann bei Patient:innen mit COPD mit eingeschränkter FEV ₁ (<50 % des Sollwertes nach Bronchodilatation) und rezidivierenden Exazerbationen als ergänzende Therapie erwogen werden.	
Offene Empfehlung; Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung	
Empfehlung E 63.	neu Stand 2026
Patient:innen sollen vor Therapiebeginn über potentielle Nebenwirkungen (insbesondere gastrointestinale und psychische Nebenwirkungen, Gewichtsverlust) aufgeklärt werden.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung	

PDE-4-Inhibitoren verlangsamen den zellulären Abbau von cAMP und können somit zur Hemmung der Inflammation bei COPD beitragen (372). Der Wirkstoff Roflumilast (500 mg einmal täglich) ist hierbei als Ergänzung zur inhalativen Bronchodilatation bei $FEV_1 < 50\%$ des Sollwertes und rezidivierenden Exazerbationen zugelassen. Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien konnten signifikante, wenn auch geringe, Effekte auf Exazerbationsrate, Lungenfunktion und Lebensqualität nachweisen (373). In der praktischen Anwendung stellen häufig auftretende unerwünschte Wirkungen vielfach einen limitierenden Faktor im Einsatz von PDE-4-Inhibitoren dar. Neben Diarrhoe und Gewichtsverlust sind insbesondere psychiatrische Komplikationen wie Schlafstörungen, Angstzustände, depressive Episoden und suizidale Gedanken ernstzunehmende Risiken. Die Therapie sollte daher stets engmaschig ärztlich begleitet werden (374). In Deutschland ist zudem die 250 mg-Dosierung als einschleichende Dosierung für die ersten 28 Tage der Therapie zugelassen, um die Nebenwirkungen und Therapieabbrüche zu reduzieren.

In den USA wurde der neu entwickelte inhalative PDE-3/4-Inhibitor Ensifentrine durch die FDA 2024 zugelassen (375). In den aktuellen internationalen Empfehlungen wird der Einsatz von Ensifentrine (über Vernebler verabreicht) für Patient:innen mit persistierender Dyspnoe bei bereits bestehender dualer Bronchodilatation vorgeschlagen, da die PDE-3/4-Inhibitoren zu einer zusätzlichen Relaxation der glatten Muskulatur führen können und anti-inflammatorische Effekte aufweisen (3). In den Phase-3-Zulassungsstudien ENHANCE-1 und ENHANCE-2 zeigte sich zwar eine Reduktion der Exazerbationsraten, doch handelte es sich bei der untersuchten Population nicht um ein Kollektiv mit erhöhten Exazerbationsraten. Zudem wurden Patient:innen unter LABA/LAMA-Therapie oder Triple-Therapie ausgeschlossen, so dass der Einsatz des Präparates als mögliche Therapieerweiterung bei Patient:innen mit vermehrten Exazerbationsrisiko nicht zu bewerten ist (375, 376). Bislang ist Ensifentrine nur in den USA zugelassen.

3.3.4. Biologika bei COPD

3.3.4.1. Spezifische anti-inflammatorische Therapie-Strategien

Die Inflammations-Muster bei der COPD sind im Kapitel 1.1 dargelegt. Das Vorliegen einer Typ-2-Inflammation und einer erhöhten Exazerbationsrate bei COPD wird generell mittels einer zusätzlichen ICS-Therapie (im Sinne einer inhalativen Triple-Therapie: LABA/LABA/ICS) behandelt (23). Trotz dieser Triple-Therapie und guter Adhärenz persistiert bei einigen Patient:innen mit COPD eine Exazerbationsneigung. Für diese werden aktuell gegen Typ-2-Inflammation gerichtete Biologika in klinischen Studien untersucht bzw. sind teilweise schon zugelassen.

3.3.4.2. Gegen Typ-2-Inflammation gerichtet Biologika

Empfehlung E 64.	neu Stand 2026
Bei rezidivierenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie (*) und Bluteosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$ sollte: ▪ bei fehlenden klinischen Hinweisen auf ein Asthma eine zusätzliche Therapie mit Dupilumab (falls klinische Zeichen einer chronischen Bronchitis bestehen) oder eine zusätzliche Therapie mit Mepolizumab geprüft werden ▪ bei klinischen Hinweisen auf ein zusätzliches schweres Asthma eine Therapie mit einem für schweres Asthma zugelassenen Biologikum geprüft werden (*) Nach Überprüfung von guter Inhalationstechnik und Adhärenz.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 65.	neu Stand 2026
In Ausnahmefällen kann bei Kontraindikation von ICS auch unter LABA/LAMA und Blut-Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$ eine Therapie mit Dupilumab geprüft werden.	
Empfehlung offen; Konsensstärke: Konsens	

Zugelassen ist Dupilumab, ein gegen die α -Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors gerichteter monoklonaler Antikörper, der die Signale der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 (Mediatoren der Typ-2-Inflammation) blockiert (Gabe von 300 mg s.c. alle 2 Wochen, entweder als Pen oder Spritze). Diese Zulassung basiert auf zwei positiven Phase-3-Zulassungs-Studien (BOREAS (89) und NOTUS (90)). Die zusammengefasste Analyse beider Studien ergab eine mittlere Reduktion der Exazerbationsrate um 31%, sowie einen mittleren Anstieg der FEV₁ um 73 ml nach einem Jahr der Dupilumab-Therapie (377). Einschluss-Kriterien der Studien waren neben einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren, einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und einer persistierenden Atemwegsobstruktion (FEV₁/FVC $< 0,7$ nach Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators, sowie FEV₁ zwischen 30 und 70 % vom Sollwert) das Auftreten von ≥ 2 moderaten oder ≥ 1 schweren Exazerbationen im letzten Jahr unter Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS), das Vorliegen einer „chronischen Bronchitis“ (chronischer produktiver Husten) und der Nachweis von Bluteosinophilenzahlen ≥ 300 Zellen/ μL .

Entsprechend dieser Einschluss-Kriterien empfiehlt GOLD das Erwägen einer zusätzlichen Dupilumab-Therapie nur bei Patient:innen, die trotz einer Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) Exazerbationen, Blut-Eosinophilenzahlen ≥ 300 Zellen/ μL und Zeichen einer chronischen Bronchitis aufweisen. Im Gegensatz dazu fordert die Fachinformation weder konkrete Eosinophilen-Schwellenwerte noch das Vorliegen einer chronischen Bronchitis für die Verordnung von Dupilumab. Sie fordert hingegen das Vorliegen einer „unzureichend kontrollierten“ COPD. Dieser Begriff ist allerdings in der Literatur weder bekannt noch definiert. Die Autor:innen der Leitlinie empfehlen daher, den aktuellen GOLD-Empfehlungen bei der Verordnung von Dupilumab zu folgen.

Seit Februar 2026 ist der gegen Interleukin-5 gerichtete Antikörper Mepolizumab (Gabe von 100 mg s.c. alle 4 Wochen, entweder als Pen oder Spritze) zugelassen. Die Phase-3-Zulassungs-Studie (MATINEE (378)) war bezüglich des primären Endpunktes der Reduktion der Exazerbationsrate positiv, hingegen bezüglich bestimmter sekundärer Endpunkte wie einer Verbesserung der Lungenfunktion oder der Lebensqualität negativ. Die Einschluss-Kriterien von MATINEE entsprachen weitgehend denen der Dupilumab-Zulassungs-Studien BOREAS und NOTUS, bis auf zwei Unterschiede: es wurde nicht das Vorliegen einer „chronischen Bronchitis“ gefordert, und der geforderte Bereich von FEV₁ lag zwischen 20 und 80% vom Sollwert; somit wurden im Gegensatz zu BOREAS/NOTUS auch Patient:innen mit einer FEV₁ <30 % des Sollwertes eingeschlossen. Wie bereits im Falle von Dupilumab fordert die Fachinformation im Gegensatz zur Studienlage einerseits keine konkreten Eosinophilen-Schwellenwerte („erhöhte Bluteosinophilen-Zahlen“), und andererseits das Vorliegen einer (in der Literatur weder bekannten noch definierten) „unzureichend kontrollierten“ COPD. Die Autor:innen der Leitlinie empfehlen daher, den MATINEE-Kriterien bei der Verordnung von Mepolizumab zu folgen (rezidivierende Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie und Nachweis von Bluteosinophilen $\geq 300/\mu\text{l}$).

3.4. Inhalationssysteme: Auswahl, Anwendung, Training und Adhärenz

Empfehlung	E 66.	neu Stand 2026
Die Auswahl eines Inhalationssystems soll sich nach dem inspiratorischen Fluss, den kognitiven, visuellen und motorischen Fähigkeiten sowie den Präferenzen des/der Patienten/in richten.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 67.	neu Stand 2026
Die Inhalationstechnik des/der Patienten/in soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Symptomkontrolle überprüft werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 68.	neu Stand 2026
Bei jedem Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung der Patient:innen in die Handhabung des Inhalationssystems erfolgen und die Notwendigkeit der Dosisanpassung geprüft werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Empfehlung E 69.	neu Stand 2026
Die Einweisung in die korrekte Inhalatoranwendung und Inhalationstechnik soll durch die behandelnden Ärzt:innen oder geschulte Fachkräfte und ggf. entsprechend qualifizierte Apotheker:innen erfolgen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 70.	neu Stand 2026
Falls für die verordneten Substanzen verfügbar, sollten bevorzugt Kombinationspräparate verwendet werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 71.	neu Stand 2026
Sollte dies nicht möglich sein, sollten für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols, eines Sprühverneblers, eines elektrischen Verneblers oder eines Pulverinhalators) für die inhalative Medikation verordnet werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	
Empfehlung E 72.	neu Stand 2026
Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient oder die Patientin mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Die moderate Evidenzqualität sowie die Relevanz der Inhalationstechnik für den Erfolg der inhalativen Therapie stützen diese beiden starken Empfehlungen zur Einübung und Kontrolle der korrekten Inhalationstechnik (2).

Die Vorzüge einer inhalativen Applikation von Wirkstoffen gegenüber anderen Darreichungsformen sind unter der Voraussetzung einer korrekten Inhalation:

- Der Wirkstoff gelangt direkt an den Wirkort, die unteren Atemwege.
- Die Wirkung tritt schneller ein.
- Geringere Wirkstoffmengen sind erforderlich, um dieselbe Wirkung zu erzielen.
- Weniger unerwünschte systemische Wirkungen sind zu erwarten.

Zahlreiche Inhalationssysteme mit unterschiedlichen Wirkstoffen (kurz und lang wirksame Bronchodilatoren sowie inhalative Corticosteroide) stehen allein oder in Kombination für die Akut- wie auch für die Dauertherapie zur Verfügung. Sie unterscheiden sich zum Teil deutlich in ihrer Handhabung. Inhalationssysteme werden in Dosieraerosole, Sprühvernebler, Pulverinhalatoren und elektrische Vernebler zur Feuchtinhalation eingeteilt. Partikelgröße (nur Partikel mit einem Durchmesser von 2-5 µm bzw. <2 µm erreichen den unteren Respirationstrakt), die notwendige inspiratorische Strömungsgeschwindigkeit, die Dauer der Inhalation und die Koordination der Freisetzung

des Wirkstoffs mit der Einatmung sind wichtige Faktoren für eine erfolgreiche inhalative Therapie. Die Fehlerquote der von den Patient:innen eingesetzten Inhalationstechniken im klinischen Alltag ist hoch (379).

Auswahl eines geeigneten Inhalationssystems

Inhalationssysteme unterscheiden sich bezüglich Größe, Handhabbarkeit sowie ubiquitärer Anwendungsmöglichkeit, die für elektrische Vernebler wegen ihrer Abhängigkeit von einem Stromnetz eingeschränkt ist. Bei der Auswahl sind die kognitiven, visuellen und motorischen Fähigkeiten des Patienten zu berücksichtigen. Bei Anwendung von Dosieraerosolen und Sprühverneblern bedarf die Umsetzung von Sprühstoßauslösung und Inhalationsmanöver eines gezielten Trainings (380, 381). Die Koordination von Freisetzung und Einatmung des Sprühstoßes bei Anwendung von Dosieraerosolen kann zum einen durch atemzuggetriggerte Systeme, vor allem aber durch den Einsatz großvolumiger Inhalationshilfen (Spacer), die dem Dosieraerosol vorgeschaltet sind, optimiert werden. Diese sind auch für Patienten hilfreich, die trotz der bei Inhalation von Kortikosteroiden immer notwendigen Reinigung des Mund- und Rachenraums (trinken, essen, gurgeln) eine Dysphonie oder einen Pilzbefall lokal entwickeln.

Bei Pulverinhalatoren mit einem hohen Gerätewiderstand ist eine rasche, kräftige Inhalation zur Herstellung eines lungengängigen Aerosols erforderlich, die vom Anwender eine maximale inspiratorische Flussrate von ≥ 30 l/min erfordert. Bei Inhalatoren mit geringeren Strömungswiderständen sind hingegen hohe Flussraten von >60 l/min zur Herstellung lungengängiger Partikel notwendig, die von Patient:innen mit schwerer Obstruktion nicht mehr aufgebracht werden können (382). Daher ist bei Patient:innen mit schwerer Obstruktion die Inhalation über Dosieraerosole/ Sprühvernebler derjenigen mittels Pulverinhalator vorzuziehen. Der Einsatz von Verneblern ist dann indiziert, wenn trotz intensiver Instruktion die Inhalationstechnik nicht beherrscht wird. Die Auswahl eines Inhalationssystems soll im Sinne eines „shared decision making“ von betroffenen Patient:innen und seinem behandelnden Ärzt:innen getroffen werden (383).

Anwendung

Allgemeine Prinzipien der Anwendung von Inhalationssystemen sind (vgl. Tabelle 3):

- Dosieraerosole und Pulverinhalatoren mit Reservoirsystemen direkt vor der Anwendung schütteln. Vor der Inhalation wird mit einer tiefen Ausatmung sichergestellt, dass bei der darauf folgenden tiefen Inspiration das Aerosol mit möglichst vielen Teilen des Bronchialbaumes in Kontakt gebracht werden kann.
- Bei der Inspiration unterscheiden sich Dosieraerosol, Sprühvernebler und elektrische Vernebler von Pulverinhalatoren:
 - Dosieraerosole, Sprühvernebler und elektrische Vernebler erfordern eine möglichst langsame Inspiration, weil eine zu hohe Atemstromstärke die flussabhängigen Impaktionsverluste verstärkt. Die langsame oder beim Sprühvernebler sehr langsame Inhalation bei etwas angehobenem Kopf mit aufrechtem Oberkörper bedeutet, dass das Manöver der Einatmung kaum zu hören ist.
 - Pulverinhalatoren erfordern in den meisten Fällen eine forcierte, gut hörbare Inhalation mit hinreichend hoher Atemstromstärke während der

gesamten Inspiration. Für die aktive Aerosolerzeugung und damit die Dispergierung in lungengängige Partikel ist ein hinreichender Druckabfall im Pulverinhalator erforderlich, der durch den internen Gerätewiderstand und/oder durch die Scherkräfte bei forcierter Inspiration erzeugt wird. Nicht jede/r Patient/in bringt eine ausreichend kräftige Atmung für die aktive Aerosolerzeugung und/oder die Auslösung atemflussgetriggelter Pulverinhalatoren auf. Pulverinhalatoren mit geringem Gerätewiderstand werden gerade bei bestehender Flusslimitation als angenehm leicht in der Anwendung empfunden, die Erzeugung eines lungengängigen Aerosols wird aber durch die notwendigen hohen Atemflüsse (>100 l/min) während der Inspiration nicht erreicht. Geräte mit hohem Inspirationswiderstand sind subjektiv anstrengend im Gebrauch. Es reichen bei diesen allerdings ungleich geringere Atemflüsse ($\geq 30\text{-}60$ l/min), weil die Dispergierung bereits durch den Druckabfall im Inhalator gewährleistet ist.

Nach der Inhalation ermöglicht eine endinspiratorische Atempause von mindestens 5 bis etwa 10 Sekunden die weitgehend vollständige Sedimentation des Wirkstoffs in den unteren Atemwegen. Eine zu kurze Atempause verschlechtert den Wirkungsgrad der Inhalation, weil ein erheblicher Teil der noch in der Schwebelage befindlichen Aerosolpartikel vor der Deposition exhalieren würde. Während der Atempause sind die Inhalatoren abzusetzen, um eine versehentliche Ausatmung in das Gerät zu vermeiden, was infolge der Feuchtigkeit der ausgeatmeten Luft insbesondere für Pulverinhalatoren ungünstig ist.

Tabelle 3: Wesentliche Charakteristika der Inhalationssysteme für Patient:innen mit COPD	
Dosieraerosol	+ Verfügbarkeit für die meisten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen + passive Aerosolerzeugung unabhängig von der Mitarbeit des/der Patienten/in + Funktion auch bei geringen Atemflüssen/ schwerer Obstruktion gewährleistet ! Koordination der Abgabe und Einatmung des Aerosols ist einzuüben und zu kontrollieren - Treibhauseffekt bei Verwendung von Dosieraerosolen mit Treibgas HFA-134a
Pulverinhalator	+ einfache Anwendung: atmungsgetriggert; Einübung und Kontrolle der Inhalationstechnik erforderlich. - Geringer Gerätewiderstand: Energie für Aerosolerzeugung durch Scherkräfte mittels hoher Flussraten (>100 l/min) erzeugt, Anwendung von Patient:innen als angenehm empfunden. Mittlerer/ hoher Gerätewiderstand: gute Aerosolqualität auch bei Flussraten von 30-60 l/min - Auslösung der Inhalation erst bei Mindest-Atemfluss (Impaktionsverluste bei schwerer Obstruktion); Eignung individuell prüfen; Anwendung von Patienten:innen oft als anstrengend empfunden. + klimaschonend

Elektrische Vernebler	+ passive Aerosolerzeugung durch Druckluft bzw. Ultraschall unabhängig von der Mitarbeit des Patienten + Funktionen auch bei geringen Atemflüssen gewährleistet (Gefahr: Hyperventilation) + Applikation der Medikation durch Aufsätze mit einer Stenoseatmung, Dampfvernebler + hochdosierte Inhalation des Anticholinergikums Ipratropiumbromid (250-500 µg) bei akuter COPD-Exazerbation leicht möglich - Stromquelle erforderlich
-----------------------	---

Inhalationstraining

Zentrale Bedeutung für eine effiziente medikamentöse Therapie der COPD sind die Erläuterung der korrekten Anwendung der Inhalationssysteme sowie deren Kontrolle im weiteren Verlauf. Bei der Erstunterweisung sind von Bedeutung:

- Erläuterung und Demonstration und des Gebrauchs der Funktionsweise des Inhalators anhand eines Demogerätes oder des eigenen Inhalationsgerätes
- Reproduktion des Gezeigten durch die Patient:innen.

Die Überprüfung der Inhalationstechnik im Verlauf dient insbesondere der Vermeidung einer unnötigen Therapieeskalation bei mangelnder Symptomkontrolle. Kontrollen sind empfehlenswert, wenn die Symptomkontrolle unzureichend ist, Handhabungsfehler auftreten oder bei der Neueinstellung auf ein Inhalationssystem.

Optionen des Inhalationstraining

Folgende Möglichkeiten sind für Patient:innen mit COPD verfügbar:

- Einweisung durch den behandelnden Arzt/Ärztin oder hierfür ausgebildete Mitarbeiter:innen des Praxisteam
- Einweisung bzw. Überprüfung der Inhalationstechnik bei stationär betreuten Patienten durch hierfür speziell geschultes Personal, z.B. medizinische Fachangestellte oder Pflegepersonal
- Inhalationstraining im Rahmen einer ambulanten oder stationären Rehabilitation
- Erlernen der korrekten Inhalationstechnik im Rahmen einer strukturierten Patientenschulung, z. B. nach dem COBRA-Programm
- Nutzung der Internetplattform der Deutschen Atemwegsliga (www.Atemwegsliga.de) mit Videos der korrekten Handhabung der in Deutschland verfügbaren Inhalationssysteme (384, 385).
- Einbeziehung des Apothekerpersonals in die Instruktion der abgegebenen Inhalationssysteme (385).

Maßnahmen zur Steigerung der Adhärenz

Neben einer strukturierten Patientenschulung, der Kontrolle der Inhalationstechnik, sollen weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz geprüft werden. Dazu gehören eine Optimierung der Zahl der täglichen Inhalationen, die Nutzung möglichst nur eines Typs von Inhalationssystemen und die Verwendung von Kombinationspräparaten. Der Wechsel eines Inhalators, der fachärztlich verordnet und auf den entsprechend geschult wurde, durch die Apotheke, z. B. aufgrund von Rabattverträgen, soll vermieden werden.

3.5. Impfschutz

Empfehlung	E 73.	neu Stand 2026
Der Impfstatus von Patient:innen mit COPD soll regelmäßig geprüft werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 74. bis E 83.	neu Stand 2026
Neben den allgemein von der STIKO empfohlenen Schutzimpfungen sind Folgende besonders zu betonen: ▪ Influenza: Patient:innen mit COPD sollen eine jährliche Impfung erhalten, ab einem Alter von 60 Jahren soll hierfür ein Hochdosis- oder adjuvantierter Influenza-Impfstoff verwendet werden. (Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) ▪ SARS-CoV-2: Patient:innen mit COPD sollen über eine Basisimmunität gegen SARS-CoV-2 verfügen. (Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) Zusätzlich dazu sollte jährlich im Herbst eine Auffrischimpfung mit einem mRNA- oder proteinbasierten Impfstoff entsprechend der Zulassung mit einer aktuell von der WHO empfohlenen Variantenanpassung erfolgen. (Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) ▪ Pneumokokken: Patient:innen mit COPD sollen eine Impfung gegen Pneumokokken mit einem höher valenten Konjugatimpfstoff erhalten. (Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) ▪ Pertussis: Patienten mit COPD sollten im Erwachsenenalter bei der nächsten Tetanus- Auffrischung zusätzlich gegen Pertussis (Tdap) geimpft werden, danach sollte alle 10 Jahre aufgefrischt werden. (Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) ▪ RSV: Patient:innen mit COPD sollen ab einem Alter von 60 Jahren eine Impfung gegen RSV mit einem Protein- oder mRNA-basierten Impfstoff erhalten. (Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens) ▪ Varizella-Zoster-Virus: Patient:innen mit einer schweren COPD sollten ab einem Alter von 18 Jahren zweimalig mit dem Herpes-Zoster Totimpfstoff im Abstand von 2-6 Monaten geimpft werden. Bei einer nicht-schweren Erkrankung sollte die Impfung ab 60 Jahren durchgeführt werden. (Empfehlung; Konsens; Konsensstärke: Konsens)		

Bei der Beratung von Patient:innen zu Schutzimpfungen **sollte** auf Modelle zur motivierenden Gesprächsführung zurückgegriffen werden. Den Patient:innen **sollten** hierbei Zusammenhänge zwischen respiratorischen Infektionen, Exazerbationen und einem Fortschreiten der COPD vermittelt werden.
(Empfehlung; Konsens; Konsensstärke: Konsens)

Atemwegsinfekte sind bei der COPD weit verbreitet und Schätzungen zufolge in bis zu 80 % der Fälle für die akute Exazerbation (AECOPD) verantwortlich (386). Viren können bei etwa zwei Dritteln der AECOPD nachgewiesen werden (387), während bakterielle Infektionen bei bis zur Hälfte dieser Episoden vorkommen (388-390). Daher ist eine Impfung gegen respiratorische Erreger von entscheidender Bedeutung, um verschiedene unerwünschte Folgen zu verhindern.

Allgemeine Schutzimpfungen sollten bei COPD nach lokaler evidenzbasierter Impfempfehlung (z.B. Ständige Impfkommision in Deutschland, Nationales Impfgremium in Österreich, Eidgenössische Kommission für Impffragen in der Schweiz) durchgeführt werden. Die Leitliniengruppe betont darüber hinaus die Bedeutung der Impfung gegen folgende respiratorische Erreger:

Influenza: Für die Influenza-Impfung konnte bei Patient:innen mit COPD eine Reduktion respiratorischer Infekte (391) und Exazerbationen (392) gezeigt werden. Es gibt weiterhin Hinweise auf eine Reduktion der Mortalität (393). Die Influenza-Impfung spielt nicht nur eine wichtige Rolle in der Verhinderung akuter Ereignisse, sie führte ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (394, 395). Ab einem Alter von 60 Jahren ist analog zur Allgemeinbevölkerung der Hochdosis- oder der adjuvantierte Influenza-Impfstoff einzusetzen (6).

SARS-CoV-2: Patient:innen mit COPD haben im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhöhtes Komplikationsrisiko (396, 397). In einer Kohortenstudie mit über 27 Mio. Patient:innen mit COPD konnte durch eine SARS-CoV2-Impfung eine Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung gezeigt werden (398). Patient:innen mit COPD sollen über eine Basisimmunität gegen SARS-CoV2 verfügen, da für diese Impfstoffe in der Allgemeinbevölkerung und bei Menschen mit chronischen (pulmonalen) Erkrankungen, signifikante, protektive Effekte gezeigt werden konnten (399-401). Je schwerer die COPD-Erkrankung und je höher das Patientenalter desto dringlicher sollte eine jährliche Auffrischung mit einem mRNA- oder proteinbasierten Impfstoff entsprechend der Zulassung mit einer aktuell von der WHO empfohlenen Variantenanpassung erfolgen. Zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung fehlen Daten insbesondere aus der Zeit der aktuell vorherrschenden Omikron-Varianten.

Pneumokokken: Pulmonal vorerkrankte Patient:innen haben bei Infektionen mit Pneumokokken ein deutlich erhöhtes Komplikations- und Exazerbationsrisiko. Insbesondere eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von Pneumonien bei Patient:innen mit COPD dar (402). Bei einer Pneumonie ist das Exazerbationsrisiko ebenfalls deutlich erhöht (403). Somit kommt der Impfprävention gegen *Streptococcus pneumoniae* als häufigster Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) in Deutschland eine wichtige Rolle zu. Zwei Typen von

Pneumokokken-Impfstoffen sind aktuell vorhanden: der 23-valente Polysaccharidimpfstoff (PPV23) und Konjugatimpfstoffe (PCV).

Die vergleichende Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfung mit PPV23 und PCV13 bei Patient:innen mit COPD wurde in einer 5-Jahres-Kohortenstudie untersucht (404). Im ersten Jahr nach der Impfung wurde bei beiden Typen die Rate der Pneumonien deutlich gesenkt. Bis zum zweiten Jahr nahm die klinische Wirksamkeit der mit PPV23 geimpften Gruppe im Vergleich zu PCV13 ab. Besonders deutlich war der Unterschied 5 Jahre nach der Impfung, als bei 47% der Patient:innen in der PPV23-Gruppe eine Pneumonie registriert wurde, gegenüber 3,3 % der Patient:innen in der PCV13-Gruppe ($p < 0,001$), mit ähnlichen Ergebnissen bei COPD-Exazerbationen (81,3% gegenüber 23,6%; $p < 0,001$). Studien zu den neuen Impfstoffen PCV15, PCV20, PCV21 bei Risikogruppen sind bislang nicht voll publiziert vorhanden. Erste Ergebnisse zeigen eine höhere Effektivität von PCV20 bei Patient:innen mit COPD im Vergleich zu PCV13 und PPV23 (405). Von PCV20 ist laut STIKO ein deutlicher Zusatznutzen zu erwarten. Ob Wiederholungsimpfungen für diesen Impfstoff in Zukunft erforderlich sind, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt Gegenstand weiterer Studien.

Pertussis: Auch wenn es als eine Erkrankung des Kindesalters gilt, treten 66,8 % aller Infektionen bei Erwachsenen auf (406). Die Gründe hierfür liegen in einer begrenzten Dauer des Immunschutzes sowie fehlender Auffrischungen der Impfung im Erwachsenenalter. Pertussis wird zunehmend auch als Grund für akute Exazerbationen bei COPD und anderen chronischen Atemwegserkrankungen registriert (407). Patient:innen mit COPD haben ein erhöhtes Risiko zu erkranken (408). Nach einer Grundimmunisierung im Kindesalter sollten alle Patient:innen mit COPD alle 10 Jahre im Rahmen der Tetanus-Impfung als Kombination mit Pertussis (Tdap) aufgefrischt werden.

RSV: Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein weitverbreiteter Erreger und eine der häufigsten Ursachen von Atemwegsinfektionen vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und (vorerkrankten) Menschen über 60 Jahre. Einzelne Studien weisen auf eine verglichen zur Influenza höhere Krankenhausletalität hin (409), wobei spezifische Daten zu Patient:innen mit COPD fehlen. Seit 2023 stehen von der EMA zugelassene Impfstoffe gegen RSV zur Verfügung. Diese konnten in den Zulassungsstudien schwere RSV-assoziierte respiratorische Infekte bei Personen über 60 Jahren verhindern (410-412). Bei älteren Erwachsenen mit Vorerkrankungen wie der COPD konnte im Vergleich zur Normalbevölkerung (≥ 60 Jahre) sogar eine höhere Impfeffektivität für RSVPreF3 nachgewiesen werden (413). Für alle Patient:innen mit COPD über 60 Jahre ist eine RSV-Impfung mit einem der zugelassenen RSV-Impfstoffe empfohlen. In einer Stellungnahme verschiedener Fachgesellschaften wird die Impfungen bei schwerer Erkrankung wie zum Beispiel der COPD bereits unter 60 Jahren empfohlen. Hier muss ein Kostenübernahmeantrag bei den Krankenkassen gestellt werden (414). Wann eine Wiederholungsimpfung in Zukunft erforderlich sind, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt untersucht.

Varizella-Zoster-Virus: Neben den genannten Impfungen gegen Erreger respiratorischer Infekte sollten Patient:innen mit nicht-schweren COPD >60 Jahren auch gegen das Varizella-Zoster-Virus immunisiert werden (415). Bei einer schweren Grunderkrankung

sollte die Impfung bereits ab 18 Jahren erfolgen. Grund ist ein deutlich erhöhtes Risiko einer Herpes-Zoster-Erkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung (416, 417).

Die Beratung von Patient:innen zu Schutzimpfungen sollte sich an Modellen zur motivierenden Gesprächsführung orientieren. Impfungen sollten hierbei als Teil eines individuellen Maßnahmenpakets zur Vermeidung von respiratorischen Infekten, Exazerbationen, sowie des Auftretens oder der Verschlechterung von Komorbiditäten angesehen werden.

3.6. Therapie des Alpha-1-Antitrypsinmangels

Empfehlung	E 84.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel und COPD soll der Einsatz einer Substitutionstherapie geprüft werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Bei der Substitutionstherapie wird das aus dem Plasma gesunder Spender aufgereinigte Alpha-1-Antitrypsin in einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich intravenös verabreicht. Der Haupteffekt der Substitution besteht in der Verlangsamung der Emphysemprogredienz. In frühen Registerarbeiten war die Substitution bei Patient:innen mit einem FEV₁ zwischen 30 und 65 % des Solls mit einer niedrigeren longitudinalen FEV₁-Abnahme assoziiert (418, 419). Eine erste Placebo-kontrollierte randomisierte Studie konnte mittels CT-Densitometrie zeigen, dass der Emphysempress unter Substitutionstherapie geringer ausfiel, wohingegen der jährliche Verlust von FEV₁ oder DLCO nicht signifikant beeinflusst wurden (420). In der größten bislang durchgeführten Placebo-kontrollierten randomisierten Studie wurden 180 Patient:innen mit einem Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) und einem FEV₁ von 35 – 70 % des Solls eingeschlossen. Auch hier konnte nach einer zweijährigen Behandlungsphase eine signifikante Abschwächung des CT-densitometrisch gemessenen Verlaufs der Lungendichte nachgewiesen werden (421). Bezüglich der (als statistisch underpowered angesehenen) sekundären Endpunkte Exazerbationsrate, FEV₁-Verlust, Lebensqualität und TLCO fanden sich keine nachweisbaren Effekte der Augmentation. Im Rahmen eines „open-label extension“-Teils der Studie wurden die Ergebnisse der ersten zwei Jahre bestätigt. Bei den Patient:innen, die nach zwei Jahren aus dem Placebo-Arm in einen offenen Verum-Arm wechselten, konnte der weitere Verlust der Lungendichte in ähnlicher Form abgeschwächt werden wie dies bei denjenigen Patient:innen der Fall war, die seit Beginn der Studie im Verum-Arm waren. Zudem erwies sich der Verlust der ersten zwei Jahre im Placebo-Arm als irreversibel (422). Diese Daten würden zunächst für einen frühen Beginn der Substitution sprechen.

Registerarbeiten zeigen aber auch, dass nicht alle Individuen mit einem schweren AATM eine klinisch relevante Lungenerkrankung mit Lungenemphysem entwickeln, insbesondere dann, wenn nicht rauchten und keiner intensiven Schadstoffexposition ausgesetzt waren (153, 423). In einer großangelegten multinationalen Registerarbeit

konnte außerdem herausgearbeitet werden, dass die Substitutionstherapie mit einem langsameren FEV₁-Verlust assoziiert war, dies aber ausschließlich bei „Lungenindex-Patienten“ (424). Damit waren in der Auswertung diejenigen Patient:innen gemeint, bei denen die Testung aufgrund des klinischen Verdachts auf eine AATM-assoziierte Lungenerkrankung und nicht im Rahmen von Screening-Untersuchungen wie zum Beispiel dem Familienscreening erfolgte. Die mittels Substitution behandelten Patienten (fast ausschließlich „Lungenindex-Patienten“) wiesen außerdem eine niedrigere Mortalität auf als unbehandelte Patient:innen. Diese Daten machen einerseits klar, dass eine generelle Empfehlung zur möglichst frühzeitigen Substitution jedes Individuums mit einem schweren AATM nicht sinnvoll ist, dass aber andererseits bei gut selektionierten Patient:innen ein therapeutisch relevanter Effekt zu erwarten ist und bei diesen ein früher Start vermutlich mit einem größeren Benefit einhergeht als ein später Start.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich bezüglich der AATM-assoziierten COPD folgende Schlussfolgerungen ableiten (156, 425):

- Die besten Daten (kongruent aus der überwiegenden Anzahl von Registerarbeiten und den wenigen RCTs) liegen für Patient:innen mit einem post-Bronchodilatator FEV₁ von 30 – 65 % (70 %) des Sollwertes vor.
- Eine Substitution kann bereits früher in Erwägung gezogen werden, nämlich dann, wenn die AATM-assoziierte Lungenerkrankung trotz optimaler nicht-medikamentöser (vor allem Rauchstopp und rehabilitative Maßnahmen) und medikamentöser Therapie kontinuierlich rasch voranschreitet. Nach Expertenmeinung kann hierfür ein FEV₁-Verlust von mehr als 50 ml/Jahr als Kriterium genannt werden (426), aber auch wiederholt gemessene Verschlechterungen des CO-Transferfaktors, rasche klinische Verschlechterungen oder häufige Exazerbationen können Zeichen der „kontinuierlich rasch voranschreitenden“ Erkrankung sein. Beide in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Präparate sind hinsichtlich ihres Zulassungstextes nicht an ein bestimmtes FEV₁ gebunden.
- Bei Patient:innen mit schwerer Funktionseinschränkung (spirometrischer Schweregrad 4, FEV₁ ≤ 30 % des Sollwertes) kann ein Start der Substitutionstherapie nicht generell empfohlen werden.

Da aktives Rauchen Alpha-1-Antritrypsin inaktiviert, ist die Substitutionstherapie bei Raucher:innen nicht zu rechtfertigen. Weitere Kontraindikationen bestehen im Falle von Eiweißunverträglichkeiten, einem kompletten IgA-Mangel sowie einem dekompensierten Cor pulmonale. In die Entscheidungsfindung auf individueller Basis sollen auch die Kosten der Therapie und die kontroverse Datenlage mit einbezogen werden. Weitere Überlegungen hierzu sind in einem Statement deutschsprachiger Experten veröffentlicht (156). Es kann sinnvoll sein, den Patient:innen zu weiterer Beratung und ggf. Therapie in einem Alpha-1-Zentrum vorzustellen. Hierbei handelt es sich um in Deutschland tätige Ärzt:innen in Praxen und Kliniken, die sich unter dem Dach der Atemwegsliga zusammengeschlossen haben, um durch ihre Expertise die bestmögliche Betreuung von Patient:innen mit AATM zu erreichen (158).

4. Pulmonale und extra-pulmonale Komorbiditäten

4.1. Pulmonale Komorbiditäten

4.1.1. Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine häufige Komorbidität bei Patient:innen mit COPD (427-430). Neben dem Hauptrisikofaktor des inhalativen Zigarettenrauchens für beide Erkrankungen, sind auch multiple genetische und epigenetische Veränderungen, modifizierte Reparaturmechanismen und eine chronische Inflammation als ursächlich beschrieben (431-433). Husten ist das häufigste Symptom beim Auftreten eines Lungenkarzinoms, und bei Patient:innen mit COPD wird häufig ein sich bei Lungenkrebs ändernder Hustencharakter auf der Basis eines bekannten chronischen Hustens beschrieben (434). Die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms empfiehlt daher, bei Hämoptysen und unauffälligem Röntgenbild der Thoraxorgane bei >40-jährigen Patienten mit COPD und Raucheranamnese die Indikation für eine weitere Diagnostik wie beispielsweise CT-Thorax zu prüfen (434). Zudem ergibt sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Lungenkarzinoms und emphysematösen Veränderungen, wohingegen der Zusammenhang zur spirometrischen Obstruktion schwächer ausgeprägt ist (3). Zunehmend gibt es Daten bei der Behandlung des Lungenkarzinoms, die einen Einfluss des Raucherstatus oder des Schweregrads der COPD auf die Prognose zeigen, jedoch ist der Einfluss auf die Interaktion mit der Tumorausbreitung bislang nicht gut untersucht (434). Die Therapie des Lungenkarzinoms bei Patient:innen mit COPD richtet sich nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Eine frühzeitige Identifikation eines Lungenkarzinoms kann die Prognose verbessern. Die aktuellen Kriterien, welche Patient:innen für ein Lungenkarzinomscreening in Frage kommen, sind im Kapitel „Stellenwert der Computertomographie des Thorax bei COPD“ hinterlegt. Für eine ausführliche Bewertung der gesetzlichen Vorgaben in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung für die ärztliche Behandlung im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT in Deutschland, sowie die aktuelle Studienlage wird auf die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms verwiesen (434).

4.1.2. Bronchiektasen

Empfehlung	E 85.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD mit klinischen Hinweisen (s.u.) auf eine Bronchiektasenerkrankung soll eine CT-Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

COPD und eine Bronchiektasen-Erkrankung der Lunge sind chronische Atemwegserkrankungen mit klinischen Zeichen einer chronischen Bronchitis. Die Überlappung der Symptome erschwert die Unterscheidung beider Erkrankungen. Vermutlich ist die Dunkelziffer nicht erkannter, klinisch relevanter Bronchiektasen bei ambulant behandelten Patient:innen mit COPD hoch. Umgekehrt wird eine begleitende COPD bei ca. 25 % der Patient:innen mit Bronchiektasen beschrieben (435). Bei Patient:innen mit COPD finden sich in 6-20 % radiologische Veränderungen, die auf eine Bronchiektasie hindeuten (436). COPD und Bronchiektasen liegen häufig nebeneinander vor. Dabei ist die Frage, welche Erkrankung für die jeweils andere (mit-)ursächlich ist, häufig schwierig zu beantworten. Allerdings variieren die Raten; dies ist jedoch möglicherweise auf unterschiedliche Krankheitsdefinitionen in den zugrundeliegenden Studien zurückzuführen.

Während die COPD durch eine nicht vollständig reversible bronchiale Obstruktion der Atemwege mit konsekutiver Lungenüberblähung gekennzeichnet ist, liegt bei der Bronchiektasen-Erkrankung eine dauerhafte, irreversible Erweiterung der Bronchien mit begleitender Störung der mukoziliären Clearance vor. Das Vorliegen von Bronchiektasen bei Patient:innen mit COPD erhöht das Risiko für tägliche Sputumproduktion, Exazerbationen, häufige Krankenhausaufenthalte und Mortalität im Verlauf von mehr als drei Jahren (436). Patient:innen mit COPD und Bronchiektasen haben eine schlechtere Lungenfunktion, sowie im Sputum häufiger nachgewiesene potentiell pathogene Mikroorganismen (*Pseudomonas aeruginosa* oder *Haemophilus influenzae*) verglichen mit Patient:innen mit COPD ohne Bronchiektasen (437).

Bei nachfolgenden Symptomen und/oder anamnestischen Angaben sollte die Verdachtsdiagnose einer begleitenden Bronchiektasen-Erkrankung gestellt werden:

- Gehäuft auftretende Exazerbationen, die überwiegend bakteriell getriggert sind (Nachweis pathogener Mikroorganismen im Sputum). Insbesondere der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*.
- Erhöhte Sputumproduktion
- Hämoptysen
- Erkrankungsbeginn vor der 4. Lebensdekade
- Begleitende chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen, z.B. chronische Sinusitis (V.a. Primäre Ziliendyskinesie)
- Anamnestische Hinweisen auf eine Schädigung des Lungenparenchyms wie z.B. schwere Infekte der Atemwege (Pneumonien), eine stattgehabte Tuberkulose der Lunge, Z.n. invasiver Beatmung, Z.n. Inhalationstrauma

Diagnostik

Als zentrales diagnostisches Verfahren zur Sicherung einer Bronchiektasen-Erkrankung hat sich die Computertomographie der Lunge etabliert (436, 438). Nachfolgende radiologische Kriterien werden in der aktuellen S2k-Leitlinie zum Management erwachsener Patient:innen mit Bronchiektasen-Erkrankung aufgeführt: der Durchmesser des Bronchus ist größer als derjenige der begleitenden Pulmonalarterie (Verhältnis Bronchus/Arterie ≥ 1), eine fehlende Verjüngung des Bronchus nach peripher, sowie Sichtbarkeit eines Bronchus mit einem Abstand von ≤ 1 cm von der viszeralen Pleura (438).

Bei einem Nachweis von Bronchiektasen in der CT-Thorax sollte eine weitere Diagnostik mittels Sputumanalyse (allgemeine Bakteriologie mit Resistenztestung, Mykobakterien, Schimmelpilze) sowie Labor (Differentialblutbild, Immunglobuline) erfolgen (438).

Therapie

Die Therapie von Patient:innen mit COPD und Bronchiektasen erfordert eine individuelle Anpassung. Die Therapieziele beider Erkrankungen sind Symptomkontrolle, Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Exazerbationen und Verlangsamung der Krankheitsprogression. Im Bereich der nicht-pharmakologischen Therapie (Atemtherapie, Sauerstofftherapie bei Hypoxie, Rehabilitation) gibt es viele Überschneidungen. Aufgrund der pathophysiologischen Unterschiede greifen bei der Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung erweiterte Therapieansätze. Hierzu zählen die längere und möglichst zielgerichtete Therapie von Atemwegsinfektionen, die Unterstützung der Mukolyse mittels Feuchtinhalationen mit (hypertoner) Kochsalzlösung, sowie weitere Maßnahmen zur Sekretmobilisation (Hilfsmittel wie Flutter, Atemtherapie) (438, 439).

Die Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa*

Empfehlung	E 86.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD mit Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Atemwegssekreten sollte eine CT-Thoraxuntersuchung zum Ausschluss einer Bronchiektasen-Erkrankung erfolgen.		
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum von Patient:innen mit COPD kann ein Hinweis für eine begleitende Bronchiektasen-Erkrankung sein. Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion haben ein ca. 6-fach erhöhtes Risiko für schwere Exazerbationen, sowie ausgeprägtere Atemwegssymptome, eine schlechtere Lebensqualität und eine schlechtere Lungenfunktion (440). Daher ist eine frühe Identifikation entscheidend.

4.1.3. Asthma bronchiale als Komorbidität und Differentialdiagnose

Asthma ist sowohl eine Differentialdiagnose der COPD als auch eine mögliche Komorbidität der COPD (82). Die Herausforderung im klinischen Alltag besteht darin, dass es, bis auf die vollständige Reversibilität der obstruktiven Ventilationsstörung, die ein Asthma beweist (82), kein einzelnes spezifisches Merkmal für Asthma oder COPD gibt. Sowohl die Differentialdiagnose eines Asthma als auch die Diagnose der Komorbidität Asthma ergeben sich aus einer Mustererkennung („pattern recognition“) teilweise erst im Verlauf unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Therapie. Hier stellt Tab. 6 typische Merkmale der beiden Erkrankungen gegenüber (82). In vielen Fällen ist die Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD schwierig, insbesondere im Falle eines Adult-onset Asthma (Beschwerdebeginn ab dem 18. Lebensjahr) oder sogar eines Late-onset Asthma (Beschwerdebeginn ab dem 40. Lebensjahr). Letztere Asthmaformen gehen, wie die COPD, meist ohne Allergien einher, verlaufen oft schwerer als ein klassisches Early-onset Asthma (Beschwerdebeginn vor dem 18. Lebensjahr) (441) und können somit aufgrund der hohen Symptomlast und der persistierenden Atemwegs-Obstruktion eine COPD vortäuschen (82). Zwei weitere Umstände können die Differentialdiagnose erschweren:

- Mit steigendem Schweregrad des Asthmas sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Reversibilität der Atemwegs-Obstruktion nach Inhalation eines kurzwirksamen β -Mimetikums (SABA). Bei schweren Asthma-Formen zeigen mehr als zwei Drittel aller Patienten (67 % (442) bis 69 % (443)) keine SABA-Reversibilität.
- Eine Raucher-Anamnese haben bis zu 40 % aller Patienten mit Asthma in Europa (444), und in europäischen Registern von Patienten mit schwerem Asthma sind sogar 44 % (445) bis 45 % (446) der Patienten Jemals-Raucher.

Sowohl das Vorliegen einer Zigarettenrauch-Anamnese als auch das Fehlen einer SABA-Reversibilität der Atemwegs-Obstruktion schließen somit ein Asthma nicht aus; dies gilt insbesondere für schwere Asthmaformen. Wertvoll kann die Bestimmung von Typ-2-Biomarkern sein. Sehr hohe FeNO-Werte (z. B. >50 ppb) und/oder Bluteosinophilen-Zahlen (z. B. >600 Eosinophile/ μ l) sprechen für ein Asthma, entweder als Differentialdiagnose oder als Komorbidität. Das wichtigste Instrument zur Differentialdiagnostik bleibt im klinischen Alltag jedoch die präzise Erhebung der Anamnese, des Therapie-Ansprechens und der lungenfunktionellen Parameter. Hierzu können eine Reihe an Merkmalen herangezogen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Typische Merkmale von Asthma und COPD bei Erwachsenen. Adaptiert nach (82).		
Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	Entweder im Kindes- und Jugendalter oder im Erwachsenenalter	Meist nicht vor der 6. Lebensdekade
Beginn der Erkrankung	Oft relativ abrupter Beginn	Schleichender Beginn
Tabakrauchen	Kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Rauchen möglich	Direkter Kausalzusammenhang
Beschwerdebild	Anfallsartig und variabel auftretende Beschwerden (Luftnot, Husten, Brustenge). Oft nächtliche respiratorische Beschwerden	Atemnot bei Belastung Meist keine nächtlichen respiratorischen Beschwerden
Verlauf	Variabel und episodisch	Chronisch und meist progredient
Allergien	Häufig (bei intrinsischem Asthma aber fehlend)	Kein direkter Kausalzusammenhang
Obstruktion	Variabel, oft reversibel, oft aktuell nicht nachweisbar	Immer nachweisbar, nie voll reversibel
Ansprechen der Obstruktion auf Steroide	Regelhaft vorhanden	Selten
Diffusionskapazität	Normal	Erniedrigt
Bronchiale Hyperreagibilität	Meist vorhanden	Eher selten
FeNO	Meist erhöht	Normal bis niedrig, selten erhöht
Bluteosinophile	Typischerweise erhöht (können bei allergischem Asthma in der Norm sein) (447)	Bei einer Minderheit (meist nur mäßig) erhöht

Eine vereinfachtes Schema von vier Ja-Nein-Fragen (4 A nach Lommatzsch) wurde zur Abgrenzung eines Asthma von einer COPD in der klinischen Routine vorgeschlagen (448) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Fragen zur Abgrenzung von Asthma und COPD bei Erwachsenen. Adaptiert nach (448).		
Fragen	Asthma	COPD
A brupter Beginn der Beschwerden? Kann das Jahr benannt werden?	Ja	Nein
A uslöser der Symptome außerhalb körperlicher Belastungen vorhanden? (z.B. bestimmte Jahreszeiten, Allergene, Wetterlagen, Situationen, Berufsumfeld)	Ja	Nein
A ufwachen nachts wegen Luftnot, Husten und/oder Brustenge?	Ja	Nein
A uffallende Verbesserung der Beschwerden nach Glucocorticoid-Gaben?	Ja	Nein

Nicht selten finden sich jedoch sowohl typische Hinweise auf eine COPD (z.B. Belastungsluftnot als führendes Symptom, eingeschränkter CO-Transferfaktor mit CT-morphologischem Emphysem-Nachweis, sowie Rauchanamnese von mehr als 10 Packungsjahren) als auch typische Hinweise auf ein Asthma (z.B. nächtliche respiratorische Beschwerden, hohe Typ-2-Biomarker und gutes Ansprechen auf Glucocorticoide). Hier ist Asthma als Komorbidität von COPD (gleichzeitiges Vorliegen einer COPD und eines Asthmas) wahrscheinlich. Es wurden klinische Kriterien zur Erkennung des gleichzeitigen Vorliegens von COPD und Asthma vorgeschlagen (1), einen internationalen Konsens gibt es hierzu jedoch nicht. Auch ist der Übergang zum Begriff der „COPD mit Typ-2-Inflammation“ fließend (377).

4.1.4. Interstitielle Lungengerüstveränderungen

Empfehlung	E 87.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD und ILA sollte angesichts der klinischen Relevanz eine Bewertung, Risikostratifizierung und Nachverfolgung empfohlen werden, um das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.		
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Radiologische Veränderungen des Lungeninterstitiums, die auf Fibrose oder Entzündung hindeuten, treten sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern häufig auf. Diese Veränderungen werden als interstitielle Lungenabnormalitäten (ILA) bezeichnet, wenn sie zufällig bei Patienten ohne bekannte interstitielle Lungenerkrankung (ILD) entdeckt werden (449). Die Prävalenz von ILA bei älteren Erwachsenen (über 60 Jahre) liegt zwischen 4 % und 9 % und reicht von subklinischen Befunden bis hin zu klinisch relevanten Erkrankungen (449).

Unter 4.360 Teilnehmern der COPDGene-Studie zeigten 8 % eine ILA, von denen die Hälfte die Kriterien für einen Verdacht auf ILD erfüllte. Diese Kriterien umfassen das Vorliegen von Fibrose im CT, eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von weniger als 80 % des Sollwerts

oder einen Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DLCO) von weniger als 70 % des Sollwerts (137) (450). Personen mit Verdacht auf ILD hatten häufiger Atemwegssymptome und eine erhöhte Sterblichkeit (137).

Fibrotische ILA (definiert durch das Vorhandensein von Traktionsbronchiektasien, architektonischer Verzerrung und Honigwabenmuster) neigen verstärkt zur Progression und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert, insbesondere dann, wenn ein Emphysem vorliegt (451, 452). Bei Patient:innen mit COPD könnten ILA in einigen Fällen eine Frühform einer manifesten ILD darstellen und erfordern daher besondere Aufmerksamkeit. Angesichts der klinischen Relevanz von ILA wird eine Bewertung, Risikostratifizierung und Nachverfolgung dieser Patient:innen empfohlen, um das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und gezielt zu intervenieren.

4.1.5. Pulmonale Hypertonie

Empfehlung	E 88.	neu Stand 2026
Patient:innen mit COPD und vermuteter PAH, CTEPH oder schwerer PH-Gruppe 3 sollten in spezialisierte PH-Zentren überwiesen werden.		
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist durch einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) >20 mmHg definiert, gemessen per Rechtsherzkatheter (453, 454). Die PH wird in fünf Gruppen eingeteilt: Pulmonal arterielle Hypertonie PAH (Gruppe 1), PH bei Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), PH bei Lungenerkrankungen/Hypoxie (Gruppe 3), Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie CTEPH (Gruppe 4) und PH mit unklaren/multifaktoriellen Ursachen (Gruppe 5). Alle Gruppen können bei Patient:innen mit COPD auftreten (455). Die COPD ist eine komplexe Erkrankung mit häufigen Komorbiditäten, die zur PH beitragen können. Eine sorgfältige Abklärung möglicher Ursachen ist essenziell, um behandelbare Formen zu identifizieren (456).

Laut Schätzungen haben 25–30 % der Patient:innen mit COPD eine milde PH, meist Gruppe 2 oder 3. Die PH verschlechtert die Prognose, erhöht den Krankenhausbedarf und führt zu höherem Ressourcenverbrauch (453, 454, 457). Etwa 5 % der Patient:innen mit COPD entwickeln eine schwere PH (pulmonaler Gefäßwiderstand PVR >5 WU), die unabhängig mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (453, 454, 458). Diese Patient:innen zeigen oft nur eine milde Atemwegsobstruktion, eine geringe oder keine Hyperkapnie, niedrige TLCO (<45 % vom Sollwert) und eine Belastungslimitierung. Dieses Muster wird als „pulmonal-vaskulärer Phänotyp“ beschrieben (455). Es gibt fließende Übergänge zwischen klassischer PAH, CTEPH und milder PH bei COPD. Registerdaten zeigen, dass sich PH-Gruppe 1 mit pulmonalen Komorbiditäten und PH-Gruppe 3 klinisch stark ähneln (459). Die Erkennung behandelbarer PH-Formen bei COPD ist zentral. Patient:innen mit vermuteter PAH, CTEPH oder schwerer PH-Gruppe 3 sollten in spezialisierte PH-Zentren überwiesen werden. Die Diagnosesicherung erfolgt dort mittels Rechtsherzkatheter.

Ein Leitsymptom ist starke Belastungsdyspnoe, die durch COPD allein nicht erklärbar ist. Die Echokardiographie ist trotz Einschränkungen das wichtigste nicht-invasive Verfahren (453, 454, 458). Weitere Hinweise geben erhöhte NT-proBNP-Werte sowie ein

vergrößertes PA:Ao-Verhältnis im CT-Thorax. Zudem steht der Durchmesser der Pulmonalarterie im Zusammenhang mit einem erhöhtem Exazerbationsrisiko (460).

Für PH-COPD gibt es derzeit keine zugelassene spezifische Therapie. Bei hypoxämischen Patient:innen wird eine Langzeitsauerstofftherapie empfohlen, ebenso wie die Behandlung schlafbezogener Atmungsstörungen und weiterer Komorbiditäten. Wird eine PAH oder CTEPH bei COPD diagnostiziert, erfolgt das Management nach ESC/ERS-Leitlinien – meist beginnend mit Monotherapie und ggf. Eskalation. Bei CTEPH sollten auch thrombendarteriektomische oder interventionelle Verfahren erwogen werden (453, 454).

Für nicht-schwere PH-COPD empfehlen die Leitlinien keine PAH-Medikamente, mangels belastbarer Studien. Bei schwerer PH-COPD ist ein individualisierter Ansatz möglich. PDE-5-Hemmer werden hier am häufigsten off-label eingesetzt (461, 462). Die PERFECT-Studie konnte jedoch keine Wirksamkeit von inhalativem Treprostinil nachweisen und zeigte mögliche Nebenwirkungen auf (463). Weitere hochwertige Studien sind erforderlich, um klare Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung abzugeben.

4.2. Extra-pulmonale Komorbiditäten

4.2.1. Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Patient:innen mit COPD haben orientierend ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung mit und ohne Manifestation eines Myokardinfarkts, peripher-arterielle Verschlusskrankheit und Apoplex (464-468). Entsprechend dominieren kardiovaskuläre Erkrankungen neben dem Lungenkarzinom die Mortalität bei COPD, insbesondere bei Patient:innen mit leicht- bis mittelgradiger COPD (469). Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren über das Rauchen hinaus, wie Diabetes mellitus, Adipositas und arterieller Hypertonus finden sich bei Patient:innen mit COPD signifikant häufiger (465).

Der Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und der COPD ist nicht abschließend geklärt und höchstwahrscheinlich multifaktoriell, da systemische Entzündungsprozesse, Hypoxie, körperliche Inaktivität und Exazerbationen der COPD neben dem Rauchverhalten eine Rolle spielen könnten (470). Bisher wird der COPD als eigenständigem kardiovaskulärem Risikofaktor nicht die gleiche Bedeutung wie beispielsweise dem Diabetes mellitus beigemessen; dabei haben Patient:innen mit COPD auch nach umfangreicher Adjustierung für etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren ein 25 % höheres Risiko, einen akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, oder kardiovaskulären Tod zu erleiden, was in dieser Größenordnung durchaus dem Diabetes vergleichbar ist (471).

Entsprechend wird das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie koronare Herzerkrankung und ischämischer Schlaganfall, bei Patient:innen mit COPD anhand etablierter Risikoscores signifikant unterschätzt (472). Das Risiko liegt für Patient:innen mit COPD im Durchschnitt um 50% höher als mithilfe traditioneller Risikofaktoren berechnet (472). Ein kürzlich in Großbritannien validierter Risikoscore beinhaltet COPD als Risikofaktor und ist bisherigen internationalen Risiko-Scores in der Risikoprädiktion kardiovaskulärer Ereignisse überlegen (473). Auch wird im Rahmen der zunehmenden CT-Bildgebung die Bedeutung

des Koronarkalks in der Erkennung kardiovaskulärer Risikopatienten vermutlich steigen (133, 474). Basierend auf nicht-EKG getriggerten, low-dose CTs ohne Kontrastmittel konnte in der COSYCONET-Kohorte hier ein erster Ansatz vorgestellt werden (475).

Problematisch bleibt im Rahmen der Anamnese die Symptomevaluation, da beispielsweise Luftnot bei Belastung hinweisend sein kann für eine COPD und/oder eine Herzinsuffizienz. Entsprechend erwies sich die Herzinsuffizienz bei COPD in der deutschen COSYCONET-Kohorte als signifikant unterdiagnostiziert (96). Im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik kommt der diastolischen Füllungsstörung des linken Ventrikels eine besondere Bedeutung zu, da hier zum einen eine diastolische Dysfunktion (HFpEF), aber auch eine generelle kardiale Füllungsstörung aufgrund der Lungenüberblähung und des Lungenemphysems vorliegen kann (476). Beide Formen der linksventrikulären diastolischen Füllungsstörung sind prognostisch bedeutsam, wie in der COSYCONET-Kohorte gezeigt werden konnte (476). Eine Lungen-entblähende Therapie führte in randomisierten kontrollierten Studien zu einer verbesserten Füllung des linken Ventrikels (477-479) und war in der COSYCONET-Kohorte auch langfristig mit der Größe des linken Vorhofs als Ausdruck einer verbesserten kardialen Füllung assoziiert (480).

Generell werden die kardiovaskulären Erkrankungen bei der COPD gemäß den entsprechenden Leitlinienempfehlungen therapiert, was explizit die kardioselektiven Betablocker einschließt. Da die erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patient:innen mit COPD häufig unterschätzt wird, ihnen aber zugleich eine relevante prognostische Bedeutung zukommt, sollte stets eine gezielte kardiovaskuläre Abklärung in Erwägung gezogen werden. Selbst einfache und gut verfügbare diagnostische Instrumente wie ein 12-Kanal-EKG oder die Bestimmung routinemäßig verfügbarer Marker wie natriuretischer Peptide und Troponine können als Hinweise sehr hilfreich sein (481-483). In Abhängigkeit von den sich daraus ergebenden Wahrscheinlichkeiten sollte eine weitergehende Diagnostik veranlasst werden.

4.2.2. Metabolisches Syndrom

Empfehlung E 89.	neu Stand 2026
Die Prävalenz metabolischer Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Adipositas, ist bei Patient:innen mit COPD erhöht. Die Betreuung sollte interdisziplinär durch Pneumologen, sowie haus- und spezialfachärztlich erfolgen.	
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Metabolische Erkrankungen treten ebenso wie die COPD vermehrt im höheren Lebensalter auf; so ist eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 (ca. 15 %) (484), Hyperlipidämie (ca. 43 %) (485) und Adipositas (ca. 25 %) (486) bei Patient:innen mit COPD beschrieben. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen Daten, um COPD-spezifische Therapieempfehlungen im Rahmen der genannten Komorbiditäten aufzuzeigen, sodass an dieser Stelle auf die Leitlinien zu den genannten Krankheitsbildern verwiesen werden muss (487-489). Die Therapie sollte individualisiert unter Einbezug mitbetreuender Haus- und Fachärzte erfolgen und sich am Risikoprofil der Patient:innen orientieren.

4.2.3. Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie

Empfehlung	E 90.	neu Stand 2026
Bei Patienten mit COPD soll das erhöhte Risiko von Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie berücksichtigt werden. Die Diagnostik und Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie sind Komorbiditäten, die bei Patient:innen mit COPD häufig auftreten (490-492). Die COPD stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor für die Koexistenz zumindest bei der chronischen Niereninsuffizienz dar (493). Für alle drei Komorbiditäten ist belegt, dass deren Koexistenz das Mortalitätsrisiko bei Patient:innen mit COPD erhöht (492, 494, 495). Die Korrelation zwischen Anämie und erhöhtem Mortalitätsrisiko wird nicht allein durch einen niedrigen Gesamthämoglobinwert determiniert, sondern auch durch die Höhe des oxygenierten Hämoglobins (auch als Marker für den Sauerstoffgehalt bekannt) (80, 81). Die Diagnostik und Therapie von Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Anämie unterscheidet sich nicht zwischen Patient:innen mit und ohne COPD, daher wird auf die Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

4.2.4. Psychiatrische und neurologische Erkrankungen

Empfehlung	E 91.	neu Stand 2026
Angststörungen, Depression und kognitive Einschränkungen sind bei Patient:innen mit COPD häufige Komorbiditäten, die regelhaft im Rahmen der initialen Anamnese und im Verlauf berücksichtigt werden sollen . Die Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Psychische Erkrankungen, wie Angststörungen und Depression, sowie kognitive Einschränkungen sind bei Patient:innen mit COPD häufig. Systematische Übersichtsarbeiten geben bei Patient:innen mit COPD eine Prävalenz von 17 % für Angststörungen (496), eine mittlere Prävalenz von 27 % für Depression (497) und eine mittlere Prävalenz von 32 % für kognitive Einschränkungen (498) an. Alle genannten Erkrankungen sind mit einer schlechteren Prognose, wie z.B. einer erhöhten Rate von Exazerbationen, einem reduzierten funktionellen Status, einer reduzierten Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität assoziiert (499-505).

Bei rauchenden Patient:innen mit COPD können psychische und neurologische Erkrankungen ein Grund für frustrane Entwöhnungsversuche sein (506). Daher ist ein aktives Screening auf diese tendenziell unterdiagnostizierten Komorbiditäten sinnvoll. Für ein Screening eignen sich eine Reihe etablierter Fragebogeninstrumente, wie z.B. der COPD-Angst-Fragebogen (CAF) (507) zur Erfassung krankheitsspezifischer Ängste, der

PHQ4 (Patient Health Questionnaire-4) zur Erfassung von Depression (508) und generalisierter Ängstlichkeit, sowie der Demenz-Detection-Test (DemTect) zur Erfassung milder kognitiver Einschränkungen und früher Demenz (509). Im Prinzip sollte man beachten, dass die Ergebnisse mancher Fragebögen durch den Schweregrad einer COPD im Sinne einer Überdiagnostik beeinflusst werden können (510).

Die Behandlung aller oben genannten Komorbiditäten richtet sich unabhängig von der COPD nach den entsprechenden Leitlinien (S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“ (511), NVL-Leitlinie „Unipolare Depression“ (512), S3-Leitlinie „Demenzen - Living Guideline“ (513)). Es sollte auf Arzneimittelinteraktionen zwischen psychiatrischen Medikamenten und bei Patient:innen mit COPD weiterhin (entgegen den Empfehlungen) eingesetzten Theophyllin sowie Roflumilast geachtet werden. Auch die pneumologische Rehabilitation kann einen günstigen Effekt auf Angststörungen und Depressionen haben (514).

Da die ambulante COPD-Therapie ein hohes Maß an Selbst-Management voraussetzt, sollte eine Behandlungsplanung die individuellen kognitiven und psychischen Fähigkeiten berücksichtigen, die Therapien zu verstehen und umzusetzen.

4.2.5. Osteoporose

Empfehlung	E 92.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD soll das erhöhte Osteoporoserisiko berücksichtigt werden. Die Diagnostik und Behandlung richtet sich nach den jeweiligen Leitlinienempfehlungen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Das Vorliegen einer Osteoporose wird üblicherweise entweder an einer erniedrigten Knochendichte oder dem Auftreten von Osteoporose-typischen Frakturen festgemacht, was zu sehr unterschiedlichen Häufigkeiten in der Literatur führt. Bei stabiler COPD wird die Prävalenz der Osteoporose mit 9-69 % (mittlere Prävalenz 35 %) angegeben (515). Mit zunehmendem Schweregrad der COPD nimmt auch die Prävalenz der Osteoporose zu (516). Dabei ist die COPD unabhängig von allgemeinen Risikofaktoren wie Alter, Rauchen und Untergewicht selbst ein Risikofaktor für das Auftreten von Osteoporose-typischen Frakturen (517). Das Risiko für das Auftreten einer Osteoporose bei Patient:innen mit COPD ist dabei um fast das Dreifache erhöht (518).

Zudem hat eine systemische Glukokortikoid-Therapie in Abhängigkeit von Dosis und Dauer einen negativen Einfluss auf das Vorhandensein einer Osteoporose (517). Für einen generellen Zusammenhang zwischen langjähriger inhalativer Corticosteroid-Therapie bei COPD und dem Auftreten von Osteoporose gibt es keinen einheitlichen Beleg. Randomisierte klinische Studien haben für diese Fragestellung oftmals nicht den nötigen Zeithorizont und die notwendige Anzahl an Studienteilnehmern. Eine jüngste Metaanalyse von Fallkontroll- und Kohortenstudien ergab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen inhalativer Corticosteroid-Therapie und dem Osteoporoserisiko (519), wohingegen eine ältere Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien und Observationsstudien einen Dosis-abhängigen Zusammenhang aufzeigte (520). Eine

größere Analyse eines schwedischen Registers ergab ebenfalls einen Dosis-abhängigen Zusammenhang zwischen der inhalativen Corticosteroid-Therapie und dem erhöhten Osteoporoserisiko (521). Hier konnte jedoch zum Beispiel nicht für die Schwere der Erkrankung selbst adjustiert werden. Auch in COSYCONET fanden sich Hinweise auf ein vermehrtes Osteoporose-Risiko bei Patient:innen der früheren GOLD-Gruppe D (516).

Es ist empfehlenswert, dass bei allen Patienten mit COPD an das erhöhte Osteoporoserisiko gedacht wird. Liegen mehrere Risikofaktoren wie z.B. Untergewicht, weibliches Geschlecht oder eine orale Kortikosteroid-Therapie bei Patient:innen mit COPD vor, sollte hingegen aktiv nach einer Osteoporose gesucht werden. Die Diagnostik und Therapie der Osteoporose unterscheidet sich nicht zwischen Patient:innen mit und ohne COPD, daher wird diesbezüglich auf die entsprechende Fachempfehlung verwiesen (517).

4.2.6. Schlafapnoe

Empfehlung	E 93.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD sollen anamnestiche und klinische Hinweise auf schlafbezogene Atemstörungen aktiv erfasst werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		
Empfehlung	E 94.	neu Stand 2026
Ein Screening auf schlafbezogene Atemstörungen soll bei entsprechendem Verdacht angeboten werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Eine umfassende Metaanalyse (522) schätzte die Prävalenz vorwiegend mittelgradiger bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe bei Patient:innen mit COPD auf 30-50 %; somit ist von einer epidemiologisch relevanten Komorbidität auszugehen. Vor allem ein erhöhter BMI wurde in der Literatur als klinischer Risikofaktor für das Vorliegen schlafbezogener Atemstörungen identifiziert (523). Zum Screening soll die kardiorespiratorische Polygraphie eingesetzt werden (524). Die Polysomnographie gilt als Goldstandard in der Bestätigung, wobei für die Befundung COPD-spezifische Veränderungen berücksichtigt werden sollten (522). Oxygenierungsstatus, Schlaf- und Lebensqualität waren in Studien bei Patient:innen mit COPD und vorwiegend obstruktiver Schlafapnoe verschlechtert (525). Durch eine effiziente Therapie, vorwiegend CPAP(continuous positive airway pressure)- oder durch BiPAP(biphasisch positiver Atemwegsdruck)-Therapie, war eine Verbesserung möglich (526). Ebenso wurde eine Reduktion von Exazerbationen beobachtet. Hinweise bezüglich eines verbesserten Überlebens sind jedoch schwach (527).

Aufgrund der Häufigkeit schlafbezogener Atemstörungen bei Patient:innen mit COPD und des nicht-invasiven Charakters der weiterführenden Diagnostik soll eine Abklärung bei klinischer Verdachtskonstellation erfolgen. Da Symptome der COPD und der obstruktiven Schlafapnoe einen überlappenden Charakter zeigen, ist insbesondere ein Augenmerk auf

klinische Parameter zu legen. Gerade der BMI kann hier zur Einschätzung des Risikos genutzt werden. Betroffenen Patient:innen sollte zur Verbesserung von Schlaf- und Lebensqualität eine spezifische Therapie angeboten werden. An dieser Stelle sei diesbezüglich auf die Teil-Aktualisierung der S3-Leitlinie „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ verwiesen (524). Da unter kontinuierlicher Behandlung auch eine reduzierte Exazerbationsrate der COPD gezeigt werden konnte, besteht ein Konsens der Leitliniengruppe für die Motivation der Patient:innen zur kontinuierlichen Therapiedurchführung.

5. Behandlungsoptionen bei Endstage-COPD

5.1. Lungenvolumenreduktion

Empfehlung	E 95.	neu Stand 2026
Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem und einer signifikanten Lungenüberblähung sollten nach patientenindividueller Ausschöpfung der medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapieoptionen in Zentren für Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) vorgestellt und ggf. weiter evaluiert werden.		
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Patient:innen, die für eine chirurgische oder endoskopische Lungenvolumenreduktion bei einer fortgeschrittenen COPD in Frage kommen, sollten in Zentren für Lungenvolumenreduktion evaluiert werden, da die korrekte Selektion von Patient:innen für den Therapieerfolg entscheidend ist und daher Erfahrung erfordert. Geeignete Kandidaten sind Patient:innen mit einer fortgeschrittenen COPD, die trotz optimaler, patientenindividueller Therapie weiterhin stark symptomatisch sind und nicht mehr rauchen (3). Die optimierte Therapie umfasst eine leitliniengerechte pharmakologische Therapie, siehe hierzu Abschnitt medikamentöse Therapie. Bei allen Patient:innen soll der Nichtraucherstatus nachgewiesen sein (528). In Fällen von Mangelernährung oder schwerer Adipositas kann eine Ernährungsunterstützung erwogen werden.

Darüber hinaus sollte mit den Patient:innen ein individuell abgestimmtes Bewegungskonzept vor Intervention besprochen werden. Aktuell ist die Datenlage für ein präinterventionelles Rehabilitationsprogramm nicht eindeutig, sodass eine Lungenrehabilitation nicht zwingend gefordert werden kann (529, 530). Insbesondere ist es unklar, ob Patient:innen von einer Lungenrehabilitation stärker profitieren, wenn sie vor oder nach einer Lungenvolumenreduktion durchgeführt wird. Leider besteht in Deutschland ein Mangel an spezialisierten Versorgungsangeboten, so dass häufig nur wenige Patient:innen einer adäquaten Lungenrehabilitation zugeführt werden können.

Empfehlung E 96.	neu Stand 2026
Die Patientenselektion für eine Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) soll auf Grundlage von standardisierten Untersuchungen der Lungenfunktion, Belastbarkeit und Symptomlast sowie der radiologischen Bildgebung und bei besonderen Fragestellungen zusätzlich bronchoskopisch erfolgen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Starker Konsens	

Wesentliche diagnostische Schritte umfassen neben der Anamnese eine vollständige medizinische Untersuchung, eine Ganzkörperplethysmographie nach Gabe eines Bronchodilatators, eine Bestimmung des CO-Transferfaktors, eine Blutgasanalyse zur Erfassung einer respiratorischen Insuffizienz, einen 6-Minuten-Gehtest (6MGT) zur Objektivierung der Belastbarkeit, eine Dünnschichtcomputertomographie des Thorax ohne Kontrastmittel mit Software-gestützter Quantifizierung des Lungenemphysems und Fissurenanalyse, eine Echokardiographie, eine Perfusionsszintigraphie der Lunge und Fragebögen zur Erfassung der aktuellen Atemnot und Lebensqualität (z.B. Modified Medical Research Council, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) und Chronic AirwayAssessment Test (CAAT)).

Bei Patient:innen mit schwerer bis sehr schwerer Obstruktion ($FEV_1 < 45\%$) und starken Symptomen ($mMRC \geq 2$ Punkte, $CAAT \geq 10$ Punkte), die eine sehr starke Überblähung in der Lungenfunktion ($RV \geq 175\%$ vom Soll) und eine reduzierte Gehstrecke im 6MGT von $< 500m$ aufweisen, kann eine Lungenvolumenreduktion in Erwägung gezogen werden (3, 528). Studien zufolge konnte in den letzten Jahren eine Erweiterung des Indikationsspektrums gezeigt werden. Ausgewählte Patient:innen mit einer leichten bis moderaten Hyperkapnie ($pCO_2 < 55mmHg$), einer stark verminderten $FEV_1 < 20\%$ vom Soll, einem sehr niedrigen 6MGT $< 140m$, einem niedrigen Transferfaktor $< 20\%$ vom Soll, eines Alpha-1 Antitrypsinmangels oder einem niedrigen bzw. hohen BMI können von einer Lungenvolumenreduktionstherapie ebenfalls profitieren, so dass bei diesen Patient:innennach Risiko-/Nutzenabwägung eine Lungenvolumenreduktion durchgeführt werden kann (531-539).

Ein weiterer Aspekt ist die Erfassung der Rechtsherzbelastung. Bei Hinweisen auf eine signifikante pulmonale Hypertonie kann eine weitere Diagnostik (z.B. eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung) hilfreich sein, um differentialdiagnostische Ursachen der Dyspnoe zu eruieren und um das peri-interventionelle Risiko abzuschätzen.

Mithilfe der Computertomographie der Lunge lassen sich das Ausmaß und die Verteilung des Lungenemphysems beurteilen, sowie die Integrität der lobären Fissuren überprüfen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Beurteilung eventueller Komorbiditäten, z.B. relevante Bronchiektasien, pulmonale Rundherde, „mucus plugs“, interstitielle Fibrose oder eine schwere Tracheobronchomalazie (540). Das Lungenemphysem sollte mithilfe softwaregestützter Dichtequantifizierungen untersucht werden, um die Emphysemverteilung besser beurteilen zu können. Ein Unterschied im Emphysemindeix zwischen Ziellappen und angrenzendem ipsilateralem Lappen zwischen 10% und 20% sprechen für ein heterogenes Lungenemphysems, welches mit einem verbesserten Ansprechen assoziiert ist (541).

Der am meisten emphysematös destruierte Lungenlappen ist die Zielzone für eine Lungenvolumenreduktion. Mithilfe der Fissurenintegrität lässt sich darüber hinaus die kollaterale Ventilation (CV) abschätzen (542). Eine vollständige Fissur weist auf das Fehlen einer CV hin, was eine Voraussetzung für den Erfolg einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion darstellt. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Fissurenbeurteilung lassen sich durch eine softwaregestützte Fissurenanalyse verbessern. Bisher existiert keine einheitliche Definition für eine vollständige Fissur. Eine Studie definierte eine vollständige Fissur, wenn der Fissuren-Completeness Score (FCS) bei >95 % liegt, eine unvollständige Fissur bei einer FCS <80 % und eine intermediäre FCS im Bereich von 80-95 % (542). In Fällen von intermediären Fissuren sollte eine invasive Messung der Kollateralventilation mittels des Chartis® System durchgeführt werden, um zu beurteilen, ob eine endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen einen therapeutischen Nutzen haben kann (543).

Zur Beurteilung der Durchblutung der Lunge sollte eine Perfusionsszintigraphie erfolgen. Sofern verfügbar, sollte ebenfalls eine Single-Photon-Emissions-Tomographie in Kombination mit einer CT (SPECT/CT) erfolgen, die die Evaluation einer regionalen Perfusion ermöglicht. Idealerweise sollte der am meisten emphysematös destruierte Bereich, der die Zielzone für die Lungenvolumenreduktion darstellt, in dem Lungenlappen mit der geringsten Perfusion liegen (544).

Empfehlung	E 97.	neu Stand 2026
Die Indikation für eine (endoskopische/chirurgische) Lungenvolumenreduktion soll interdisziplinär im Rahmen einer Emphysemkonferenz gestellt werden und die Prozedur soll qualitätsgesichert in entsprechenden Zentren erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Es stehen unterschiedliche Techniken der endoskopischen Lungenvolumenreduktion sowie die Lungenvolumenreduktionschirurgie zur Verfügung, die abhängig der Lungenfunktionsparameter, dem CO-Transferfaktor, der Emphysemverteilung sowie der interlobären Kollateralventilation bei selektionierten Patient:innen evaluiert werden können. Die Indikation für eine endoskopische oder chirurgische Lungenvolumenreduktion soll interdisziplinär im Rahmen eines Emphysemkonferenz in Anwesenheit jeweils eines Facharztes/Fachärztin für Pneumologie, Thoraxchirurgie und Radiologie gestellt werden. Hinweise für qualitätsbezogene Zentren kann das Lungenemphysemregister geben.

5.1.1. Bronchoskopische Verfahren

Zu den aktuell außerhalb von Studien verfügbaren endoskopischen Techniken zur Lungenvolumenreduktion zählen die endoskopische Ventiltherapie, die Coil-Implantation und die bronchoskopische Thermoablation.

Die umfassendste Datenlage liegt für die reversible endoskopische Ventiltherapie vor, bei der mehrere randomisiert-kontrollierte Studien eine statistisch signifikante und klinisch relevante Zunahme des FEV₁, eine Abnahme der Lungenüberblähung sowie eine Zunahme der Belastbarkeit bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Lungenemphysem und fehlender interlobärer CV belegt haben (545-550). Nicht-randomisierte Studien zeigten zudem, dass es durch die Ventiltherapie zu einer Verbesserung der Symptome in Dyspnoe-Fragebögen bis zu 3 Jahren nach der Intervention kommt und die Rate der COPD-Exazerbationen reduziert wird (551-553). Patient:innen, die nach der Ventilimplantation eine komplette Atelektase entwickeln, eine verbesserte Belastbarkeit im 6MGT oder eine verbesserte Lebensqualität in den Fragebögen aufweisen, haben statistisch zudem einen Überlebensvorteil (554-557). Als relevante Komplikation ist der Pneumothorax mit einer Rate bis zu 34 % zu nennen (548), der eine postinterventionelle stationäre Überwachung von 72 Stunden sowie ein adäquates Pneumothorax-Management erfordert (558, 559).

Randomisiert-kontrollierte Studien zur Coil-Implantation, die bei Patient:innen mit Lungenemphysem unabhängig von der interlobären Kollateralventilation erfolgen kann, erbrachten statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter, der Belastbarkeit im 6MGT und der Lebensqualität, allerdings wurde die klinische Relevanz auch kritisch diskutiert (560-563). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patient:innen mit einem Residualvolumen >225 % vom Soll einen größeren Vorteil als Patienten mit geringerer Überblähung erfahren. In den Studien zeigte sich eine höhere Rate an schwerwiegenden Komplikationen, wie Pneumothoraces, Pneumonien und/oder endobronchiale Blutungen (562). Daher sollten nur Patient:innen nach individueller Risiko-Benefit-Abwägung mit Coils behandelt werden.

Die Effektivität und Sicherheit der irreversiblen bronchoskopischen Thermoablation (BTVA), die bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Emphysem auf segmentaler Ebene nur in den Oberlappen erfolgt, wurde bislang in einer randomisiert-kontrollierten Studie evaluiert, die eine signifikante Verbesserung der FEV₁ und der Lebensqualität zeigte (564). Als häufigste Nebenwirkungen traten COPD-Exazerbationen auf, auch ein potentiell im Zusammenhang mit der Intervention stehender Todesfall war zu verzeichnen. Insgesamt zeigt sich jedoch durch die zweizeitige Behandlung ein verbessertes Sicherheitsprofil. Es sollten jedoch nur Patient:innen mit einer FEV₁ >20 % vom Sollwert und einer TLCO >20% vom Sollwert mittels BTVA behandelt werden.

5.1.2. Chirurgische Verfahren

Seit den 1990er-Jahren wurden verschiedene chirurgische Techniken zur Volumenreduktion entwickelt, um die mechanische Belastung des Zwerchfells und der Thoraxwand zu verringern und die Atemmechanik und die elastischen Rückstellkräfte der Lunge zu verbessern. In der 2003 publizierten, bislang größten chirurgischen randomisierten Studie konnte der Nutzen der chirurgischen Volumenreduktion gegenüber der bestmöglichen konservativen Therapie im Hinblick auf Lungenfunktion, Belastbarkeit, Lebensqualität, das Gesamtüberleben und die Exazerbationshäufigkeit gezeigt werden (565). Es zeigten sich hier auch nach 5 Jahren eine signifikante Verbesserung für die Lebensqualität sowie ein Überlebensvorteil. In dieser Studie waren die Operationszugänge zumeist eine Thorakotomie oder Sternotomie. Obwohl die besten funktionellen Ergebnisse bei heterogenem Emphysem erreicht werden, liegen inzwischen auch für das

homogene Emphysem belastbare Daten mit einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit sowie der Lebensqualität vor (566-568).

Heute stehen mehrere chirurgische Verfahren zur Verfügung, die je nach Patientenzustand und anatomischer Ausprägung des Emphysems angewendet werden können. Die thorakoskopische Volumenreduktion (Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) ist die am häufigsten eingesetzte Methode. Neben atypischen Resektionen der am stärksten betroffenen und überblähten Lungenabschnitte (Shaving) haben sich inzwischen auch anatomische Resektionen (Lobektomie) mit gutem Erfolg etabliert (569-571). Darüber hinaus ermöglichen robotergestützte Verfahren (RATS) eine noch präzisere und minimal-invasivere Operation (572). Ein weiterer innovativer Ansatz ist die Operation ohne Vollnarkose, bei der die Eingriffe in Lokalanästhesie oder unter Sedierung durchgeführt werden. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere für Patient:innen, die aufgrund schwerer Begleiterkrankungen ein hohes Narkoserisiko aufweisen. Da Patient:innen bei diesem Eingriff nicht relaxiert werden müssen, scheint postoperativ die Zwerchfellarbeit uneingeschränkt und das Risiko einer ventilatorischen Insuffizienz verringert (573, 574).

In einer randomisierten Studie mit Vergleich zwischen Ventilimplantation und operativer Therapie bei Patient:innen mit heterogenem Emphysem und kompletten Fissuren waren die positiven Effekte im ersten Jahr vergleichbar (575). In einer nicht-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Lobektomie nach vorangegangener Ventiltherapie, deren initialer Effekt durch eine Wiederbelüftung der ventilinduzierten Atelektase verlorengegangen war, zur Verbesserung der Lungenfunktionsparameter, der Belastbarkeit und Lebensqualität führte (576). Zudem gibt es in Kohortenstudien oder einarmigen Studien Hinweise, dass unabhängig von der primären Verfahrenswahl zur Volumenreduktion (Ventiltherapie oder LVRS) bei ungenügendem Therapieansprechen oder bei zunehmender neuer Lungenüberblähung eine (erneute) operative Volumenreduktion einen Nutzen haben kann (577-579).

Mögliche Komplikationen der chirurgischen Volumenreduktion umfassen persistierende Luftfisteln, Infektionen, Blutungen und in seltenen Fällen eine Verschlechterung der Lungenfunktion. Die Morbiditätsrate liegt bei 20 – 50 %, die Mortalitätsrate je nach Studie zwischen 2 % und 5 %, wobei sie stark von der Patientenselektion und der Erfahrung des chirurgischen Teams abhängen (580-583).

5.1.3. Nachkontrollen

Empfehlung	E 98.	neu Stand 2026
Nach einer Lungenvolumenreduktion (endoskopisch/chirurgisch) soll ein adäquates postinterventionelles bzw. postoperatives Management zur Beherrschung möglicher Komplikationen gewährleistet sein.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens		

Nach erfolgter endoskopischer oder chirurgischer Lungenvolumenreduktion ist ein adäquates postinterventionelles Management erforderlich. Bei einer endoskopischen

Ventiltherapie sollten die Patient:innen aufgrund des Pneumothorax-Risiko für mindestens 72 Stunden stationär überwacht werden. Zudem sollten die Patient:innen bei Entlassung über die Symptome eines Pneumothorax informiert werden. Nach chirurgischer Lungenvolumenreduktion ist auf eine Fistelung und ein entsprechendes Drainagenmanagement zu achten. Postinterventionell sind Komplikationen sowie auch der Effekt der Therapiemaßnahme durch Anamnese, Lungenfunktionstestung, Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, Belastbarkeitsuntersuchungen (z.B. 6MGT) und radiologische Befunde in regelmäßigen Intervallen über mindestens zwei Jahre zu erheben. Die Fortführung der konservativen COPD-Therapie ist durch eine regelmäßige lungenfachärztliche Versorgung sicherzustellen.

Da es bei den endoskopischen und chirurgischen Verfahren auch zu Spätkomplikationen kommen kann, sollen die Patient:innen bei entsprechendem Verdacht im behandelnden Zentrum erneut vorgestellt werden. Zur Qualitätssicherung und besseren Erfassung der Wirksamkeit und Komplikationen sollten alle Patient:innen vor Therapie in einem nationalen Register (z.B. Lungenemphysem Register e.V.) eingeschlossen werden.

5.2. Lungentransplantation

Empfehlung E 99.	neu Stand 2026
Bei Patient:innen mit COPD soll nach Ausschöpfung aller konservativer und interventioneller Therapien eine Lungentransplantation geprüft werden, wenn einerseits ein hohes Risiko besteht an der Erkrankung zu versterben (>50 % innerhalb von 2 Jahren), andererseits keine klinischen Charakteristika vorliegen, die ein gutes Langzeitergebnis in Frage stellen.	
Starke Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

COPD und Emphysem aufgrund eines Alpha-1-Antitrypsinmangels zählen weiterhin zu den Hauptindikationen für eine Lungentransplantation. Wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind – einschließlich Rehabilitation, Sauerstofftherapie, nichtinvasiver Beatmung und Lungenvolumenreduktion – können Patient:innen für eine Lungentransplantation in Frage kommen (584).

Für die Indikationsstellung und zur Bestimmung des optimalen Transplantationszeitpunkts ist zum einen die Einschätzung des Mortalitätsrisikos aufgrund der Lungenerkrankung essentiell. Hierfür wird der BODE-Score empfohlen, der allerdings in Transplantationskollektiven häufig zu einer Überschätzung der Sterblichkeit führte (585). Weitere prognostisch relevante Faktoren sind eine Hypoxämie mit Indikation zur LTOT, eine chronische Hyperkapnie mit Indikation zur NIV sowie rezidivierende, schwere Exazerbationen (586). Zum anderen müssen Faktoren berücksichtigt werden, die das Transplantationsergebnis beeinflussen, um sowohl ein ausreichendes Langzeitergebnis sicherzustellen als auch den potentiellen Nutzen der Transplantation abzuschätzen. In der Transplantationsmedizin werden hierzu relative und absolute Kontraindikationen

herangezogen, zu denen unter anderem das Alter, der funktionelle Status und Begleiterkrankungen zählen (586).

Der Eingriff kann als Einzel- oder Doppellungentransplantation durchgeführt werden – abhängig von der Erfahrung des Transplantationszentrums, der Wartelistesituation, der Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane und dem individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnis des/der Patienten/in (587). Bei sorgfältiger Patientenauswahl verbessern sich sowohl die Lebenserwartung als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer Lungentransplantation, wobei tendenziell bessere Ergebnisse nach Doppellungentransplantation beobachtet werden (588-590).

Dennoch können spezifische Komplikationen auftreten, wie etwa die Entwicklung solider Organmalignome oder die chronische Lungentransplantatdysfunktion (CLAD), die sich bei bis zu 50 % der Patient:innen innerhalb von fünf Jahren nach Transplantation manifestiert (591, 592). Aufgrund der derzeit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten hat sie einen erheblichen Einfluss auf das Langzeitüberleben.

6. Akute COPD-Exazerbation und deren Management

6.1. Definition

Die COPD-Exazerbation ist definiert als vermehrte Atemnot und/oder Husten und Auswurf, welche sich innerhalb 14 Tagen verschlechtert haben und begleitet sein können von Tachypnoe und/oder Tachykardie (3, 593).

Die akute Exazerbation ist häufig hervorgerufen durch eine lokale Atemwegsentzündung, bedingt durch Viren, Bakterien, Umweltverschmutzung oder andere Einflüsse, und häufig kombiniert mit einer systemischen Inflammation (163). Zugrunde liegen eine entzündlich bedingte vermehrte Bronchokonstriktion und/oder Schleimproduktion mit Überblähung. Klinisch manifestiert sich dies durch Zunahme der Atemnot, des Hustens, des Sputumvolumens und der Sputumpurulenz (594).

Ältere Daten zeigten, dass nach einer COPD-Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt ca. 30 % der Patient:innen erneut stationär aufgenommen werden mussten, und aktuellere Arbeiten beschreiben, dass ein Fünftel der Patient:innen innerhalb von 30 Tagen erneut stationär aufgenommen werden (595).

Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, dass in Zukunft zur Prognoseverbesserung eine differenziertere Betrachtung der Exazerbation sinnvoll wäre, um langfristig eine personalisierte Behandlungsstrategie zu ermöglichen (596). Neben einer ätiologischen Ursache der Exazerbation unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten (596, 597), könnte dann beispielsweise künftig auch das vorherrschende Inflammationsmuster (Endotyp der Exazerbation) stärker berücksichtigt werden (T1 Inflammation, T2 Inflammation oder T17 Inflammation führend) (596).

6.2. Definition des Schweregrads der Exazerbation

Empfehlung	E 100.	neu Stand 2026
Die Klassifikation des Schweregrads einer COPD-Exazerbation soll weiterhin anhand der Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsstrukturen in leichtgradig, mittelgradig, schwergradig und sehr schwer eingeteilt werden.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Empfehlung	E 101.	neu Stand 2026
Im Falle einer stationären Aufnahme sollte eine standardisierte Schweregradeinteilung durchgeführt werden.		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Empfehlung	E 102.	neu Stand 2026
Im Falle einer stationären Aufnahme soll eine arterielle/kapilläre Blutgasanalyse erfolgen.		
Starke Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Die Klassifikation des Schweregrads einer COPD-Exazerbation orientiert sich gemäss der aktuellen GOLD-Empfehlung und der NVL COPD (598) an der Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsstrukturen – ein Konzept, das unter dem Begriff „Health Care Utilization“ (HCU) bekannt ist. Diese Form der Schweregradeinteilung wird auch weiterhin üblicherweise in klinischen Studien herangezogen.

- **Leichtgradige Exazerbation:** Zusätzliche Gabe von kurzwirksamen Bronchodilatoren, oft eigenständige Behandlung durch Patient:innen selbst; häufig werden diese Informationen nicht an den Behandelnden übermittelt.
- **Mittelgradige Exazerbation:** Zusätzliche Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden und/oder Antibiotikum
- **Schwergradige Exazerbation:** Stationäre Behandlung
- **Sehr schwere Exazerbation:** Intensivmedizinische Behandlung erforderlich (598).

International zeigt sich dabei eine hohe Variabilität der Einteilung, was zu teils uneinheitlicher klinischer Bewertung führt. Daher wurde von Celli et al. im sogenannten „Rome Proposal“ eine standardisierte Schweregradeinteilung vorgeschlagen. Deren Verwendung wird von der Leitliniengruppe zumindest im stationären Setting als Grundlage einer differenzierten klinischen Einschätzung vorgeschlagen, da hierzu auch zunehmend Validierungsdaten vorliegen (593, 598-602). Im Falle einer stationären Aufnahme soll analog der Empfehlungen der NVL COPD eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse erfolgen (598).

Es ist wichtig zu betonen, dass der Schweregrad der zugrundeliegenden COPD nicht zwingend mit dem Schweregrad der jeweiligen Exazerbation übereinstimmen muss. So ist es möglich, dass Patient:innen mit milder COPD eine schwergradige Exazerbation erleiden,

während solche mit fortgeschrittener Erkrankung lediglich eine leichtgradige Exazerbation zeigen. Unter anderem vor diesem Hintergrund hat eine Arbeitsgruppe eine multidimensionale Risikostratifizierung erarbeitet, die den funktionellen Status vor der Exazerbation (baseline; B), den akuten Schweregrad der Exazerbation (acuity, A) und den kausalen Auslöser (trigger, t) berücksichtigt. Diese BAt-Klassifizierung wird derzeit im Rahmen einer durch die ERS unterstützten klinischen Forschungs Kooperation europaweit validiert, ermöglicht ersten Analysen zufolge aber eine sehr gute Prognose-Abschätzung (603).

Indikationen für eine Eskalation der Behandlung:

Eine intensivmedizinische Überwachung ist indiziert bei

- Progredienter Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose (pH <7,35)
- Kreislaufinsuffizienz

Eine engmaschige klinische Evaluation ist indiziert bei

- Schwerer Dyspnoe, nicht korrigierbar durch Akuttherapie
- Persistierender Hypoxämie (PaO₂ <55mmHg) trotz Sauerstoffgabe
- Potentiell instabilen Komorbiditäten

Tabelle 6: Standardisierte Schweregradeinteilung der COPD-Exazerbation modifiziert nach Rome Proposal (593)	
Schweregrad	Parameter
Leichtgradig	• Atemnot VAS <5 • Atemfrequenz <24 /Minute • Herzfrequenz <95 /Minute • Sauerstoffsättigung in Ruhe und nativ (oder basierend auf der bestehenden Langzeitsauerstofftherapie) ≥92 % <u>und</u> Änderung ≤3 % wenn vorbekannt • CRP <10 mg/L (wenn gemessen) • BGA falls durchgeführt: Hypoxämie (PaO₂ ≤60 mmHg) und/oder Hyperkapnie (PaCO₂ ≥45 mmHg) aber ohne Azidose
Mittelgradig (mind. 3 von 5 Kriterien erfüllt)	• Atemnot VAS ≥5 • Atemfrequenz ≥24 /Minute • Herzfrequenz ≥95 /Minute • Sauerstoffsättigung <92 % in Ruhe und nativ (oder unter bestehender Langzeitsauerstofftherapie) <92 % und/oder Änderung <3 % wenn vorbekannt • CRP ≥10 mg/L (wenn gemessen)

	• BGA falls durchgeführt: Hypoxämie ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) und/oder Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg) aber ohne Azidose
Schwergradig	• Atemnot, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und CRP wie bei mittelgradig, • BGA zeigt jedoch Neuauftreten/Verschlechterung einer Hyperkapnie und Azidose ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg und $\text{pH} < 7,35$)

6.3. Differenzialdiagnostische Abklärung bei Exazerbationen und klinische Relevanz

Im klinischen Alltag ist es essenziell, bei einer akuten Verschlechterung der COPD-Symptomatik auch andere differentialdiagnostische – potenziell lebensbedrohliche – Ursachen für die Beschwerden zu identifizieren. Es ist von hoher Bedeutung, eine Exazerbation von einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einem akuten Koronarsyndrom bzw. einer Lungenarterienembolie differenzialdiagnostisch abzugrenzen und eine Pneumonie, sowie einen Pneumothorax auszuschließen (604, 605). Für die ausführliche Beschreibung der differentialdiagnostischen Abklärung sei hier auf das im Nachgang zum Erscheinen der NVL veröffentlichte NVL-Kapitel 8 (Exazerbation) verwiesen (598).

6.4. Diagnostische Massnahmen bei schweren Exazerbationen

Für das initiale diagnostische Vorgehen im ambulanten Bereich und das Management der leichten COPD-Exazerbation, die Beschreibung der Kriterien zur stationären Einweisung, sowie für die ausführliche Evidenzbeschreibung zur Aussagekraft der derzeit im klinischen Alltag eingesetzten Biomarker in der Initialdiagnostik, sei an dieser Stelle auf Kapitel 8 Exazerbation der NVL COPD verwiesen (2). Zur Einschätzung der Entzündungsaktivität ist das C-reaktive Protein (CRP) der etablierte Standardparameter. Neben den klinischen Zeichen können Biomarker zum Ausschluss von Komorbiditäten wie Lungenembolie, Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom wie auch zur Vorhersagekraft von Re-Exazerbationen dienen (598, 606, 607).

Empfehlung	E 103.	neu Stand 2026
Die Diagnostik bei einer COPD-Exazerbation im stationären Setting solte eine erweiterte Abklärung wie in Tabelle 7 dargestellt umfassen.		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Tabelle 7: Diagnostik bei COPD-Exazerbation im stationären Setting		
Diagnostik im stationären Setting	Befund	Konsequenz
Blutgasanalyse (obligat)	Respiratorische Insuffizienz Typ I oder Typ II	Sauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung
klinische Zeichen für Lungenembolie oder Wells-Score und/ oder D-Dimer	Erhöhtes Risiko	CT-Thorax mit Pulmonalisangiographie
CRP-Wert	CRP >50 mg/dl	Antibiot. Therapie
Procalcitonin (optional)	PCT <0,1 ng/ml (keine Antibiotika-Therapie) PCT >0,5 ng/ml (Antibiotika empfohlen)	Klinische Einschätzung (Sepsis), keine Nutzung zur Steuerung der Antibiotikadauer
BNP/NT-proBNP	erhöht	Abklärung Herzinsuffizienz
Routinelaborparameter	Großes Blutbild, Nierenwerte, Leberwerte, Elektrolyte, ggf. Gerinnungsstatus	Identifikation von relevanten Komorbiditäten bsp. Niereninsuffizienz, Endotyp der Exazerbation
Klinische Zeichen für ein akutes Koronarsyndrom und/oder Troponin Erhöhung	erhöht	Abklärung Akutes Koronarsyndrom
EKG	Rhythmusstörungen, pathologische ST-Streckenveränderungen	Identifikation von relevanten Rhythmusstörungen oder kardialen Begleiterkrankungen
Echokardiographie (wenn möglich)	V.a. kardiale Komorbidität	Identifikation von Vitien, Herzinsuffizienz, Rechtsherzbelastung, Perikarderguss
Thorakale Bildgebung Röntgen-Thoraxaufnahme oder natives low-dose CT-Thorax (bevorzugtes Verfahren, falls verfügbar)	Infiltrate, Raumforderung, Pneumothorax, kardiopulmonale Stauung	Identifikation von Differentialdiagnosen Pneumonie, Pneumothorax, Lungenkarzinom etc.
Sputum	Erfassung Keimspektrum	Resistenzgerechte antibiotische Therapie

6.5. Medikamentöse Therapie der stationär behandelten COPD-Exazerbation

Inhalative Therapie

Empfehlung E 104.	neu Stand 2026
In der Akuttherapie der stationär behandelten COPD-Exazerbationen sollten SABA und SAMA entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die Wahl des Inhalationssystems richtet sich nach dem klinischen Zustand. Die inhalative Dauertherapie sollte fortgeführt und ggf. angepasst werden.	
Empfehlung; Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung	

In der akuten Behandlungsphase einer COPD-Exazerbation gelten kurzwirksame Bronchodilatoren sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich als erste therapeutische Massnahme. Eine evidenzbasierte Empfehlung zur optimalen Verabreichungsform liegt bislang nicht vor. Für die ausführliche aktuelle Evidenzbeschreibung verweisen wir auf Kapitel 8 COPD-Exazerbation der NVL (598).

Kurzwirksame β 2-Agonisten (SABA) kommen als Monotherapie oder in Kombination mit kurzwirksamen Anticholinergika (SAMA) zur Anwendung. Die wiederholte Gabe ist dabei gängige Praxis. Die Wahl des Inhalationssystems sollte sich am klinischen Zustand der/des Patientin/Patienten orientieren. Während bei stabilen Verhältnissen ein Dosieraerosol oder Pulverinhalator eingesetzt werden kann, sind bei ausgeprägter Dyspnoe Vernebler aufgrund der einfacheren Inhalation häufig zu bevorzugen.

Empfohlene Dosierungen:

- SABA: 100–200 μ g initial über Dosieraerosol oder Pulverinhalator. Bei ausbleibender Besserung kann die Gabe nach 10–15 Minuten wiederholt werden.
- SAMA: Ipratropiumbromid (20 μ g pro Sprühstoß (initial 2–4 Sprühstöße) oder in einer Dosierung von 250–500 μ g, über einen Vernebler verabreicht).

Die bislang verordnete Langzeittherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA, LABA), sowie gegebenenfalls mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) sollte während der Exazerbation fortgesetzt bzw. angepasst werden – vorausgesetzt, es bestehen keine Kontraindikationen.

Systemische Glukokortikoide

Empfehlung	E 105.	neu Stand 2026
Zur Behandlung der akuten COPD-Exazerbation sollte eine Dosis von 40mg Prednisolon-Äquivalent oral für 5 Tage (morgendliche Gabe, 1x täglich) erfolgen. (* siehe E105.)		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 106.	neu Stand 2026
*in Einzelfällen kann eine individuelle Verlängerung/höhere Dosierung notwendig sein		
Empfehlung offen; Konsensstärke: Konsens		

Die Wirkung systemischer Glukokortikoide bei akuten Exazerbationen der COPD ist gut belegt. Sie verkürzen die Dauer der Exazerbation und verbessern die Lungenfunktion, insbesondere die FEV₁ (608). Weitere nachgewiesene Effekte beinhalten eine Verbesserung der Oxygenierung, eine Senkung des Risikos für Therapieversagen, sowie eine Reduktion der Hospitalisationsdauer (609). Diese Vorteile konnten in verschiedenen Versorgungskontexten gezeigt werden, im ambulanten Setting (608, 610), bei der Versorgung in der Notaufnahme (611), im stationären Bereich (612), sowie bei invasiv beatmeten Patient:innen (613).

Empfohlene Dosierung, Applikationsform und Therapiedauer:

Es wird eine tägliche Dosis von 40 mg Prednisolon-Äquivalent oral für 5 Tage empfohlen. Eine randomisierte Untersuchung belegte zusammen mit einer Metaanalyse die Wirksamkeit bei einer Therapiedauer von 5 Tagen (614, 615). Eine länger dauernde systemische Steroidtherapie ist assoziiert mit einer längeren Hospitalisationsdauer und ohne Nutzen hinsichtlich des Überlebens sowie potentiell notwendiger intensivmedizinischer Aufenthalte innerhalb der nächsten sechs Monate (616). Die Therapiedauer sollte dennoch individuell angepasst werden. Eine intravenöse Verabreichung bietet gegenüber der oralen Form keine Vorteile und ist mit einem erhöhten Risiko für Hyperglykämien verbunden (617).

Es gibt erste Evidenz dafür, dass die Indikation zur systemischen Steroidtherapie wie auch die entsprechende Therapiedauer mit der Höhe der Bluteosinophilen gesteuert werden kann (83, 86, 618, 619). In der Praxis ist diese Strategie jedoch nur eingeschränkt einsetzbar, da die Resultate zur Eosinophilenzahl insbesondere im ambulanten Setting oft nicht zeitnah verfügbar sind. Anhand der bisher verfügbaren Daten kann derzeit keine Behandlungsempfehlung der akuten Exazerbation anhand der Höhe der Eosinophilenzahlen erfolgen.

Theophyllin

Wegen des ungünstigen Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnisses und der geringen therapeutischen Breite sollte Theophyllin in der Akuttherapie nicht eingesetzt werden, zumal in einer kontrollierten Studie kein relevanter Vorteil für Patient:innen mit einer akuten Exazerbation nachgewiesen werden konnte (620).

Antibiotika

Empfehlung	E 107.	neu Stand 2026
Eine antibiotische Therapie bei einer stationär behandelten COPD-Exazerbation sollte bei einer CRP-Wert Erhöhung (>50 mg/dl) oder bei eindeutiger Sputumpurulenz erfolgen.		
Empfehlung; Konsens		
Empfehlung	E 108.	neu Stand 2026
Bei hospitalisierten Patient:innen mit intensivmedizinischer Betreuung kann eine antibiotische Therapie auch ohne Sputumpurulenz oder erhöhte Entzündungswerte durchgeführt werden.		
Empfehlung offen; Konsensstärke: Konsens		
Empfehlung	E 109.	neu Stand 2026
Die Therapiedauer sollte 5-7 Tage betragen.		
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens		

Die Leitliniengruppe unterstützt die Aussage der NVL COPD, dass die bislang vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit von Antibiotika bei akut exazerbierter COPD (AECOPD) als niedrig einzustufen ist (598). Die Leitliniengruppe der NVL, als auch die Autoren dieser Leitlinie, sprechen sich vor dem Hintergrund der schwachen Datenlage und dem Aspekt des Antibiotic Stewardship für eine eingeschränkte Indikation bezüglich der Gabe von Antibiotika aus, und zwar als Add-on zu einer Steroidtherapie nur bei

- erhöhtem CRP (> 50 mg/l), oder
- eindeutig purulentem Sputum (621-627).

Bei CRP-Werten <20 mg/dl ist eine antibiotische Gabe nicht indiziert, sofern keine anderweitigen dringlichen Gründe vorliegen. Bei Procalcitonin-Werten <0,1 ng/ml ist ebenso keine Antibiotikatherapie empfohlen (628). Bei Patient:innen mit sehr schwerer Exazerbation mit intensivmedizinischer Behandlung kommt eine antibiotische Therapie auch bei Fällen ohne purulentes Sputum in Betracht (629).

Im stationären Setting könnte die Procalcitonin-Konzentration zur Steuerung von Antibiotikatherapie und -dauer herangezogen werden. Die Studiendaten hinsichtlich einer PCT-gesteuerten Antibiotika-Therapie sind allerdings heterogen. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung eines Procalcitonin-basierten Algorithmus die Antibiotikaverschreibung ohne Nachteile für den klinischen Verlauf signifikant gesenkt werden kann (622). Eine Metaanalyse als auch eine intensivmedizinische Studie zeigten sich jedoch kaum relevante Vorteile einer PCT-gesteuerten Therapie (630, 631). Aufgrund der heterogenen Datenlage wird eine PCT-gesteuerte Festlegung der Antibiotikadauer derzeit nicht empfohlen.

Zwei Analysen bei vorwiegend leicht- bis mittelgradigen Exazerbationen legen nahe, dass die Therapiedauer auf weniger als fünf Tage beschränkt werden kann, ohne negative Auswirkungen auf die Wirksamkeit zu haben (632, 633). Bislang gibt es nur wenig Daten

zur Dauer der Antibiose bei im Krankenhaus behandelten Exazerbationen (634, 635), sodass hier eine Therapiedauer von 5-7 Tagen angeraten wird (2, 3, 598).

Antimikrobielle Therapie der akuten Exazerbation (AECOPD)

Die hier dargestellte Übersicht zur antimikrobiellen Therapie basiert auf einem Expert*innenkonsens der NVL COPD und dieser Leitliniengruppe. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und bedarf immer der individuellen Einschätzung der klinischen Situation (2, 598). Bei Hinweisen auf eine Pneumonie sei auf die S3-Leitlinie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und das Update der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ verwiesen (636, 637).

Ein typisches bakterielles Erregerspektrum bei akuter Exazerbation sind *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken, *Moraxella catarrhalis*. Bei schwerer COPD (mit und ohne Bronchiektasen) bzw. Vortherapien auch *Pseudomonas* und andere multiresistente Erreger.

Antibiotika:

Ambulant:	Amoxicillin; Amoxicillin/Clavulansäure; Doxycyclin; Makrolide*
Stationär:	Amoxicillin; Amoxicillin/Clavulansäure; Doxycyclin; Levofloxacin**; Moxifloxacin**
Intensiv:	Amoxicillin/Clavulansäure oder Cephalosporin 3° i.v.; Levofloxacin**; Moxifloxacin**
Bei einem V. a. multi-resistente Erreger: individuelle Entscheidung	

*cave Interaktionen und QT-Verlängerung

**Anwendung nur, wenn keine gleichwertige Alternative vorhanden (siehe Fachinformation).

6.6. Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz Typ 1 (hypoxisch)

Sauerstofftherapie

Die Therapie der akuten hypoxischen Insuffizienz richtet sich nach der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“(638).

Nicht-invasive Beatmung (NIV)

Bei akuter respiratorischer Insuffizienz Typ 1 kann eine NIV den pulmonalen Gasaustausch verbessern (639). Ziele sind die alveoläre Rekrutierung und die Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses (640). Für einen Therapieerfolg ist eine kontinuierliche Anwendung vorauszusetzen, da bereits kurze Unterbrechungen zu einem alveolären De-Recruitment und damit zu einer klinischen Verschlechterung führen

können. Dennoch ist die Erfolgsrate der NIV bei einer hypoxämischen Insuffizienz geringer als bei hyperkapnischen Zuständen.

Daher sollte die NIV in diesem Kontext nur in spezialisierten Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Für Indikationen, Kontraindikationen, Monitoringanforderungen und Abbruchkriterien wird auf die S2k-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin verwiesen (640).

6.7. Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz Typ 2 (hyperkapnisch)

Bei der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz – insbesondere mit begleitender Azidose – stellt die nicht-invasive Beatmung (NIV) die bevorzugte Therapieform dar.

Nicht-invasive Beatmung (NIV) und invasive Beatmung

Zahlreiche Studien belegen, dass durch frühzeitigen NIV-Einsatz zusätzlich zur Standardtherapie eine Reduktion der Intubations- und Komplikationsraten, eine Verkürzung der Hospitalisationsdauer und eine Verbesserung der Prognose erreicht werden können (640, 641).

Der größte Vorteil ergibt sich bei der Therapie von Patient:innen mit einem pH-Wert zwischen 7,35 und 7,20. Falls die NIV-Behandlung in spezialisierten Zentren erfolgt, profitieren auch Betroffene mit schwerer Azidose ($\text{pH} < 7,20$). Auch die aktuelle S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz Version 2.0“ (AWMF-Reg.Nr. 001-021 Stand 18.08.2025) (642) empfiehlt, bei akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen aufgrund einer schweren COPD-Exazerbation mit einem arteriellen $\text{pH} < 7,35$ einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen. Eine Empfehlung zur Nutzung der „High-Flow Nasal Oxygen“-Therapie in dieser Situation wird bei niedriger Evidenzlage nicht ausgesprochen.

Bezüglich des Monitorings und weiterer klinischer Aspekte wird für eine ausführlichere Darstellung auf die aktualisierte S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz verwiesen (643).

Extrakorporale CO₂-Elimination

In den letzten Jahren ist es in Deutschland zu einem deutlichen Anstieg des Einsatzes extrakorporaler Verfahren auf Intensivstationen gekommen (644). Dabei kommen sowohl extrakorporale Verfahren zur Oxygenierung (insbesondere bei ARDS), als auch zur gezielten CO₂-Elimination zum Einsatz (644, 645). Unter anderem hat die extrakorporale CO₂-Elimination in den letzten Jahren zunehmend Einsatz beim schweren hyperkapnischen respiratorischen Versagen gefunden. Grundsätzlich stehen zwei technische Ansätze zur Verfügung: pumpenlose arterio-venöse Systeme, die den natürlichen Druckgradienten zwischen Arteria und Vena femoralis nutzen, sowie pumpengetriebene veno-venöse Systeme. Letztere haben sich aufgrund ihrer besseren

Steuerungsmöglichkeiten und des insgesamt günstigeren Nebenwirkungsprofils durchgesetzt (645).

In Bezug auf den Einsatz dieser Verfahren zur Vermeidung einer Intubation im Rahmen von COPD-Exazerbationen zeigten sich bislang uneinheitliche Ergebnisse (646-650). Darüber hinaus traten relevante Nebenwirkungen auf, sowohl im Sinne technischer Komplikationen als auch patientenbezogener Risiken, insbesondere Blutungskomplikationen (645). Daher wird in der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ derzeit kein Einsatz von Low-Flow-ECCO2R-Verfahren bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz außerhalb klinischer Studien empfohlen (642).

6.8. Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen einer Exazerbation und im Follow-up

Empfehlung E 110.	neu Stand 2026
Eine engmaschige klinische Überwachung, Optimierung der kardiovaskulären Medikation und konsequente Kontrolle von Risikofaktoren sollten integraler Bestandteil während und nach der Exazerbation sein.	
Empfehlung; Konsensstärke: starker Konsens	

Akute Exazerbationen der COPD stellen Zeiträume eines deutlich erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse dar (627, 651-653). In der SUMMIT-Studie mit über 16.000 Patient:innen mit COPD mit bestehender oder erhöhter kardiovaskulärer Gefährdung war das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis – definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris oder transitorisch ischämische Attacke – in den ersten 30 Tagen nach einer Exazerbation fast vierfach und nach hospitalisierten Exazerbationen nahezu zehnfach erhöht. Das Risiko blieb bis zu einem Jahr nach der Exazerbation erhöht (654). Eine aktuelle populationsbasierte Studie aus England bestätigte diese Befunde in einer Kohorte von über 200.000 Patient:innen mit COPD. Das Risiko für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse war in den ersten 14 Tagen nach einer Exazerbation etwa dreifach erhöht, nach schweren Exazerbationen sogar über 14-fach. Auch nach einem Jahr blieb ein signifikant erhöhtes Risiko bestehen (655). Die deutsche EXACOS-CV-Studie (n = 126.795) zeigte, dass das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis oder Tod in den ersten 7 Tagen nach einer schweren Exazerbation stark erhöht war und bis zu einem Jahr erhöht blieb (97). Auch mittelgradige Exazerbationen gingen mit einem signifikanten Risikoanstieg einher (97). Die Meta-Analyse der EXACOS-CV-Studien über acht Länder (über 1 Mio. Patient:innen) bestätigte diese Befunde (653).

Zwei aktuelle Metaanalysen quantifizieren diesen Zusammenhang weiter. In der Arbeit von Müllerová et al. zeigte sich ein etwa 2,4-fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für Schlaganfall in den 1–3 Monaten nach einer Exazerbation im Vergleich zu stabilen Phasen (652). Die neuere Metaanalyse von Pirera et al. mit über 1,8 Millionen Patient:innen bestätigte diese Befunde und differenzierte die zeitliche Dynamik des Risikos. Das Risiko für akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz,

zerebrovaskuläre Ereignisse und Arrhythmien war in den ersten 30 Tagen nach einer Exazerbation am höchsten (z. B. HR 3,7 für akutes Koronarsyndrom, HR 6,8 für Herzinsuffizienz) und blieb für das akute Koronarsyndrom auch bis über ein Jahr signifikant erhöht. Besonders ausgeprägt war der Zusammenhang mit akuter Herzinsuffizienz (656).

In Analogie zu diesen Zusammenhängen zwischen Exazerbation und kardiovaskulärem Risiko ist auch für die Allgemeinbevölkerung der Zusammenhang zwischen Atemwegsinfektionen bzw. Pneumonie und nachfolgend deutlich erhöhtem Risiko belegt (657). Insgesamt zeigen diese Daten, dass insbesondere die ersten Wochen und Monate nach einer COPD-Exazerbation eine sehr vulnerable Zeit für kardiovaskuläre Komplikationen sind.

6.9. Prävention weiterer Exazerbationen

Empfehlung E 111.	neu Stand 2026
Nach einer schwergradigen COPD-Exazerbation sollte innerhalb von 4 Wochen eine strukturierte Reevaluation des Gesundheitszustandes erfolgen.	
Empfehlung; Konsensstärke: Konsens	

Im Rahmen der stationären oder ambulanten Behandlung einer akuten Exazerbation sollte systematisch überprüft werden, ob die Patientin bzw. der Patient eine angemessene medikamentöse und nicht-medikamentöse Langzeittherapie erhält. Ziel ist es, das Risiko künftiger Exazerbationen wirksam zu senken.

Follow-up-Untersuchungen nach Exazerbationen

Die ersten Wochen nach einer mittelgradigen bis schweren COPD-Exazerbation stellen eine besonders vulnerable Phase dar – insbesondere, wenn ein stationärer Aufenthalt erforderlich war. Studien zeigen, dass über 30 % der hospitalisierten Patientinnen und Patienten innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung erneut wegen einer Exazerbation hospitalisiert werden (658). Angesichts dieser Erkenntnisse erscheint eine strukturierte Reevaluation innerhalb von vier Wochen nach dem Ereignis medizinisch geboten – obwohl dies in der klinischen Praxis nach wie vor selten umgesetzt wird (659).

Empfohlene Maßnahmen im Follow-up zwischen Woche 1 und 4 (modifiziert nach (3, 660):

- Beurteilung des klinischen Zustands inkl. Laboranalysen und Lungenfunktionsprüfung
- Einschätzung relevanter Komorbiditäten (Kardiovaskulär, Bronchiektasen, Lungenkarzinom)
 - Bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil oder Koronarkalk im CT-Thorax: Kardiologische Vorstellung
 - Falls keine CT-Thorax Diagnostik im stationären Aufenthalt erfolgt ist, Planung CT-Thorax (Abklärung Bronchiektasen, Lungenkarzinom)
- Überprüfung und ggf. Anpassung der Dauertherapie für COPD und assoziierte Begleiterkrankungen
- Kontrolle der Inhalationstechnik und Patientenschulung

- Sicherstellung, dass Exazerbationsmedikation wie systemische Glukokortikosteroide oder Antibiotika zeitgerecht abgesetzt wurde
- Prüfung der Indikation für eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT)
- Unterstützung bei der Tabakentwöhnung
- Überprüfung des Impfstatus
- Überprüfung, ob die Notwendigkeit zur Durchführung einer Rehabilitation besteht
- Überprüfung, ob die Indikation einer Lungenvolumenreduktion im späteren Verlauf sinnvoll ist

In Abhängigkeit vom Verlauf sollte 12 bis 16 Wochen nach der Exazerbation eine weiterführende Re-evaluation erfolgen.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

7. Literaturverzeichnis

1. Lommatzsch M, Mohme SN, Stoll P, Virchow JC. Response to Various Biologics in Patients with Both Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2023;102(12):986-90.
2. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Teilpublikation der Langfassung. 2021;2. Auflage. Version 1.
3. Global_Initiative_for_Chronic_Obstructive_Lung_Disease_(GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. 2025.
4. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122.
5. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-33.
6. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(8):645-51.
7. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377(10):911-22.
8. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1241-54.
9. Chotirmall SH, Bogaert D, Chalmers JD, Cox MJ, Hansbro PM, Huang YJ, et al. Therapeutic Targeting of the Respiratory Microbiome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(5):535-44.
10. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-20.
11. Meldrum OW, Donaldson GC, Narayana JK, Ivan FX, Jaggi TK, Mac Aogain M, et al. Accelerated Lung Function Decline and Mucus-Microbe Evolution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(3):298-310.
12. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, Sonavane SK, Yen A, Nath HP, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest*. 2020;158(1):121-30.
13. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebeler ML, Anderson W, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(8):957-68.
14. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, Nath HP, Wang W, Dolliver WR, et al. Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2023;329(21):1832-9.
15. Mettler SK, Nardelli P, Campo MI, San Jose Estepar R, Manapragada PP, Abozeed M, et al. Longitudinal Changes in Airway Mucus Plugs and FEV(1) in COPD. *N Engl J Med*. 2025;392(19):1973-5.

16. Koehler U, Hildebrandt O, Dittrich M, Koehler N, Weissflog A. [The Pathogenesis of Pulmonary Emphysema - Laennec was right!]. *Pneumologie*. 2019;73(2):81-6.
17. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-72.
18. Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, Kalhan R, Donohue KM, Kaufman JD, et al. Prognostic Significance of Large Airway Dimensions on Computed Tomography in the General Population. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(6):718-27.
19. Oelsner EC, Hoffman EA, Folsom AR, Carr JJ, Enright PL, Kawut SM, et al. Association between emphysema-like lung on cardiac computed tomography and mortality in persons without airflow obstruction: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(12):863-73.
20. Group CODW, Can CI, Bhatt SP, Abadi E, Anzueto A, Bodduluri S, et al. A Multidimensional Diagnostic Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2025;333(24):2164-75.
21. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(7):454-66.
22. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
23. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):17-24.
24. Schumann DM, Papakonstantinou E, Kostikas K, Grize L, Tamm M, Stolz D. Variability of fractional exhaled nitric oxide is associated with the risk and aetiology of COPD exacerbations. *Respirology*. 2023;28(5):445-54.
25. Lommatzsch M, Buhl R, Bergmann KC, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, et al. Eosinophils in asthma phenotypes: perpetrators or guilty by association? *Lancet Respir Med*. 2025;13(10):943-50.
26. Lommatzsch M, Nair P, Virchow JC. Normal Blood Eosinophil Counts in Humans. *Respiration*. 2024;103(4):214-6.
27. Kwok WC, Chau CH, Tam TCC, Lam FM, Ho JCM. Variability of Blood Eosinophil Count at Stable-State in Predicting Exacerbation Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1145-53.
28. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Marott JL, Lange P. Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease: the Copenhagen General Population Study. *Eur Respir J*. 2018;52(2).
29. Klein DK, Silberbrandt A, Frossing L, Hvidtfeldt M, von Bulow A, Nair P, et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2022;60(4).
30. Lommatzsch M, Speer T, Herr C, Jorres RA, Watz H, Muller A, et al. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD. *Respir Res*. 2022;23(1):1.
31. Celli BR, Anzueto A, Singh D, Hanania NA, Fabbri L, Martinez FJ, et al. The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. *Chest*. 2025;167(5):1346-55.
32. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(1):20-31.

33. Cummings KJ, Virji MA. The Long-Term Effects of Cleaning on the Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1099-101.
34. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med*. 2011;11:42.
35. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
36. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):295-301.
37. Tal-Singer R, Chalmers JD, Jones PW, Reddel HK, Oga T, Vogelmeier CF, et al. The Chronic Airways Assessment Test (CAAT): Evolution From the COPD Assessment Test (CAT). *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2025;12(3):203-6.
38. Hering T, Andres J. [The Patient Questionnaire "Monitoring of Exacerbation Probability (MEP)"]. *Pneumologie*. 2016;70(2):98-102.
39. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):485-96.
40. Pulakka A, Risnes K, Metsala J, Alenius S, Heikkila K, Nilsen SM, et al. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries. *Eur Respir J*. 2023;61(6).
41. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1946-55.
42. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1351-8.
43. Bui DS, Walters HE, Burgess JA, Perret JL, Bui MQ, Bowatte G, et al. Childhood Respiratory Risk Factor Profiles and Middle-Age Lung Function: A Prospective Cohort Study from the First to Sixth Decade. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(9):1057-66.
44. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(7):722-7.
45. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, Perret JL, Lodge CJ, Bui M, et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):39-46.
46. Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Johns DP, Thompson BR, Bui DS, et al. Childhood pneumonia, pleurisy and lung function: a cohort study from the first to sixth decade of life. *Thorax*. 2020;75(1):28-37.
47. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180-5.
48. Gingo MR, Nouraie M, Kessinger CJ, Greenblatt RM, Huang L, Kleerup EC, et al. Decreased Lung Function and All-Cause Mortality in HIV-infected Individuals. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):192-9.
49. Gai X, Allwood B, Sun Y. Advances in the awareness of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*. 2024;2(4):250-6.

50. Byanova KL, Abelman R, North CM, Christenson SA, Huang L. COPD in People with HIV: Epidemiology, Pathogenesis, Management, and Prevention Strategies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2795-817.
51. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ. Cigarette Smoking During Pregnancy: United States, 2016. *NCHS Data Brief*. 2018(305):1-8.
52. Sun J, Chen H, Xu X, Dou Y, Wu B, Zhang H, et al. Effect of maternal cigarette smoke exposure on COPD progression in offspring mice. *Reprod Toxicol*. 2024;128:108646.
53. Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Maternal smoking promotes chronic obstructive lung disease in the offspring as adults. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4(Suppl 4):27-31.
54. Song C, Hao X, Critselis E, Panagiotakos D. The impact of electronic cigarette use on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2025;239:107985.
55. Song B, Li H, Zhang H, Jiao L, Wu S. Impact of electronic cigarette usage on the onset of respiratory symptoms and COPD among Chinese adults. *Sci Rep*. 2024;14(1):5598.
56. Burns AJ, Steinberg AW, Sargent JD, Ozga JE, Tang Z, Stanton CA, et al. Association of e-cigarette and cigarette use with self-reported chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multivariable analysis of a large United States data set. *Respir Res*. 2025;26(1):49.
57. Kreuter M, Nowak D, Ruther T, Hoch E, Thomasius R, Vogelberg C, et al. [Cannabis--Position Paper of the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*. 2016;70(2):87-97.
58. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180(8):814-20.
59. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2021.
60. Latzin P, Roosli M, Huss A, Kuehni CE, Frey U. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *Eur Respir J*. 2009;33(3):594-603.
61. Usemann J, Decrue F, Korten I, Proietti E, Gorlanova O, Vienneau D, et al. Exposure to moderate air pollution and associations with lung function at school-age: A birth cohort study. *Environ Int*. 2019;126:682-9.
62. Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2021;194:110703.
63. Sin DD, Doiron D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J*. 2023;61(5).
64. Zhang Y, Xu R, Huang W, Ye T, Yu P, Yu W, et al. Respiratory risks from wildfire-specific PM_{2.5} across multiple countries and territories. *Nature Sustainability*. 2025;8(5):474-84.
65. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1312-34.
66. C.P. Criée HJS, A.M. Preisser, D. Bösch, U. Butt, M.M. Borst, N. Hämäläinen, K. Husemann, R.A. Jörres, P. Kardos, C. Lex, F.J. Meyer, D. Nachtigall, D. Nowak, U. Ochmann, W. Randerath, A. Schütz, B. Schucher, J. Spiesshoefer, C. Taube, S. Walterspacher, M. Wollsching-Strobel, H. Worth, M. Gappa und W. Windisch. Aktuelle Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga (DAL), Deutsche Lungenstiftung (DLS) sowie Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 2024(50: 111-184).

67. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):564-73.
68. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):235-8.
69. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, Comellas AP. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):e000213.
70. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37(3):159-66.
71. Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):285-305.
72. Alter P, Lucke T, Watz H, Andreas S, Kahnert K, Trudzinski FC, et al. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD. *Sci Rep.* 2022;12(1):21882.
73. Tan DJ, Finlay P, Siu H, Fan IM, Hamilton GS, King PT. Impaired diffusing capacity and COPD incidence in adults with symptoms and normal spirometry. *Respir Med.* 2024;234:107832.
74. Kahnert K, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber RM, et al. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479972318775423.
75. Shiraishi Y, Tanabe N, Shimizu K, Oguma A, Shima H, Sakamoto R, et al. Stronger Associations of Centrilobular Than Paraseptal Emphysema With Longitudinal Changes in Diffusing Capacity and Mortality in COPD. *Chest.* 2023;164(2):327-38.
76. Kellerer C, Jorres RA, Schneider A, Alter P, Kauczor HU, Jobst B, et al. Prediction of lung emphysema in COPD by spirometry and clinical symptoms: results from COSYCONET. *Respir Res.* 2021;22(1):242.
77. Jorres RA, Buess C, Piecyk A, Thompson B, Stanojevic S, Magnussen H. The total-breath method yields higher values of DLCO and TLC than the conventional method. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):127.
78. P. Haidl BJ, J. Geiseler, S. Andreas, M. Arzt, M. Dreher, M. Frey, R.W. Hauck, F. Herth, T., Jehser KK, B. Lamprecht, F. Magnet, O. Oldenburg, P. Schenk, B. Schucher, M., Studnicka TV, W. Windisch, H. Woehrle, H. Worth Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie AWMF online. 2020(3.0).
79. Sauty A, Uldry C, Debetaz LF, Leuenberger P, Fitting JW. Differences in PO₂ and PCO₂ between arterial and arterialized earlobe samples. *Eur Respir J.* 1996;9(2):186-9.
80. Trudzinski FC, Jorres RA, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, et al. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. *Sci Rep.* 2020;10(1):10544.
81. Hinke CF, Jorres RA, Alter P, Bals R, Bornitz F, Kreuter M, et al. Prognostic Value of Oxygenated Hemoglobin Assessed during Acute Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease. *Respiration.* 2021;100(5):387-94.
82. Lommatzsch M, Crie CP, de Jong CCM, Gappa M, Gessner C, Gerstlauer M, et al. [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. *Pneumologie.* 2023;77(8):461-543.
83. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):48-55.

84. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-8.
85. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1480-5.
86. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709.
87. Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med*. 2008;102(7):962-9.
88. Silkoff PE, Singh D, FitzGerald JM, Eich A, Ludwig-Sengpiel A, Chupp GC, et al. Inhaled Steroids and Active Smoking Drive Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptoms and Biomarkers to a Greater Degree Than Airflow Limitation. *Biomark Insights*. 2017;12:1177271917730306.
89. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-14.
90. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-83.
91. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax*. 2019;74(4):417-8.
92. Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(2):113-8.
93. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-6.
94. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
95. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(11):803-13.
96. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, et al. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2163-72.
97. Vogelmeier CF, Rhodes K, Garbe E, Abram M, Halbach M, Mullerova H, et al. Elucidating the risk of cardiopulmonary consequences of an exacerbation of COPD: results of the EXACOS-CV study in Germany. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1).
98. Trinkmann F, Watz H, Herth FJF. Why do we still cling to spirometry for assessing small airway function? *Eur Respir J*. 2020;56(1).
99. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):414-23.
100. Trinkmann F, Abdo M, Kirsten A, Rabe KF, Herth FJ, Watz H, et al. Advanced lung function targeting small airway dysfunction (SAD) improves differentiation of mild COPD and smokers at risk from healthy controls – CAPTO-COPD. *European Respiratory Journal*. 60.

101. Mayerhofer B, Jorres RA, Lutter JI, Waschki B, Kauffmann-Guerrero D, Alter P, et al. Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort. *Respiration*. 2021;100(4):308-17.
102. Jorres RA, Scholl N, Dressel H, Kauffmann-Guerrero D, Karrasch S, Ochmann U, et al. A new approach for the detection of obesity-related airway obstruction in lung-healthy individuals. *Respir Med*. 2022;205:107025.
103. Franssen FME. Overweight and obesity are risk factors for COPD misdiagnosis and overtreatment. *Chest*. 2014;146(6):1426-8.
104. Aaron SD, Vandemheen KL, Whitmore GA, Bergeron C, Boulet LP, Cote A, et al. Early Diagnosis and Treatment of COPD and Asthma - A Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med*. 2024;390(22):2061-73.
105. Su ZQ, Guan WJ, Li SY, Ding M, Chen Y, Jiang M, et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3031-44.
106. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med*. 2011;105(7):1069-78.
107. Jabbal S, Manoharan A, Lipworth J, Lipworth B. Utility of impulse oscillometry in patients with moderate to severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):601-3.
108. Abdo M, Watz H, Trinkmann F, Bohnet S, Guess MAM, Roeben J, et al. Oscillometry-defined Small Airway Dysfunction in Tobacco-exposed Adults with Impaired or Preserved Airflow. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(9):1652-61.
109. Abdo M, Trinkmann F, Ewert R, Obst A, Volzke H, Flexeder C, et al. High Oscillometry-derived Airway Resistance Is Associated with FEV(1) Decline and Future Abnormal Spirometry in Smokers with Initially Normal Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(11):2142-5.
110. Kellerer C, Jankrift N, Jorres RA, Klutsch K, Wagenpfeil S, Linde K, et al. Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction - results of a diagnostic study in ambulatory care. *Respir Res*. 2019;20(1):92.
111. Kellerer C, Klutsch K, Husemann K, Sorichter S, Jorres RA, Schneider A. Capnovolumetry in combination with clinical history for the diagnosis of asthma and COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):32.
112. Kellerer C, Schneider A, Klutsch K, Husemann K, Sorichter S, Jorres RA. Correspondence between Capnovolumetric and Conventional Lung Function Parameters in the Diagnosis of Obstructive Airway Diseases. *Respiration*. 2020;99(5):389-97.
113. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):663-8.
114. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.
115. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
116. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson Bruce R, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *European Respiratory Journal* 2017.

117. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021;57(3).
118. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-41.
119. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1046-54.
120. Washko GR, Parraga G, Coxson HO. Quantitative pulmonary imaging using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Respirology*. 2012;17(3):432-44.
121. Thawanaphong S, Nair P. Contemporary Concise Review 2024: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*. 2025;30(7):574-86.
122. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-82.
123. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192-205.
124. Ezponda A, Casanova C, Divo M, Marin-Oto M, Cabrera C, Marin JM, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022;27(4):286-93.
125. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):178-84.
126. Ritchie AI, Donaldson GC, Hoffman EA, Allinson JP, Bloom CI, Bolton CE, et al. Structural Predictors of Lung Function Decline in Young Smokers with Normal Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1208-18.
127. Chaudhary MFA, Awan HA, Gerard SE, Bodduluri S, Comellas AP, Barjaktarevic IZ, et al. Deep Learning Estimation of Small Airway Disease from Inspiratory Chest Computed Tomography: Clinical Validation, Repeatability, and Associations with Adverse Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(7):1185-95.
128. Gesierich W, Darwiche K, Dollinger F, Eberhardt R, Eisenmann S, Grah C, et al. [Joint Statement of the German Respiratory Society and German Society of Thoracic Surgery in Cooperation with the German Radiological Society: Structural Prerequisites of Centers for Interventional Treatment of Emphysema]. *Pneumologie*. 2020;74(1):17-23.
129. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):653-7.
130. Newell JD, Jr., Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J*. 2004;23(5):769-75.
131. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465-75.
132. Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA, Newell JD, Jr., Bodduluri S, Diaz AA, et al. Imaging Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from the Genetic Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPDGene) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):286-301.

133. MacLeod MA, Knott KD, Allinson JP, Finney LJ, Wiseman DJ, Ritchie AI, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Radiologically Detected Coronary Artery Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(6):946-56.
134. Pascual-Guardia S, Badenes-Bonet D, Martin-Ontiyuelo C, Zuccarino F, Marin-Corral J, Rodriguez A, et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1837-45.
135. Hwang HJ, Lee SM, Seo JB, Kim JE, Choi HY, Kim N, et al. Quantitative Vertebral Bone Density Seen on Chest CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Association with Mortality in the Korean Obstructive Lung Disease Cohort. *Korean J Radiol*. 2020;21(7):880-90.
136. Tanimura K, Sato S, Fuseya Y, Hasegawa K, Uemasu K, Sato A, et al. Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):334-41.
137. Rose JA, Menon AA, Hino T, Hata A, Nishino M, Lynch DA, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):60-8.
138. de-Torres JP, Alcaide AB, Campo A, Zulueta JJ, Bastarrika G, Ezponda A, et al. Lung Cancer Screening in People With COPD: The Pamplona-IELCAP Experience. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(2):95-100.
139. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN, et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1788-95.
140. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-85.
141. Jordan RE, Lam KB, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax*. 2010;65(6):492-8.
142. Tisi S, Dickson JL, Horst C, Quaife SL, Hall H, Verghese P, et al. Detection of COPD in the SUMMIT Study lung cancer screening cohort using symptoms and spirometry. *Eur Respir J*. 2022;60(6).
143. Vogel-Claussen J, Lasch F, Bollmann BA, May K, Kuhlmann A, Schmid-Bindert G, et al. Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography. *Rofo*. 2022;194(12):1333-45.
144. Raoof S, Shah M, Make B, Allaqaband H, Bowler R, Fernando S, et al. Lung Imaging in COPD Part 1: Clinical Usefulness. *Chest*. 2023;164(1):69-84.
145. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4).
146. Hiller AM, Piitulainen E, Tanash H. The Clinical Course of Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Patients Identified by Screening. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:43-52.
147. Piitulainen E, Mostafavi B, Tanash HA. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:495-500.
148. WHO. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.

149. Franciosi AN, Alkhunaizi MA, Woodsmith A, Aldaihani L, Alkandari H, Lee SE, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Tobacco Smoking: Exploring Risk Factors and Smoking Cessation in a Registry Population. *COPD*. 2021;18(1):76-82.
150. Carpenter MJ, Strange C, Jones Y, Dickson MR, Carter C, Moseley MA, et al. Does genetic testing result in behavioral health change? Changes in smoking behavior following testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Behav Med*. 2007;33(1):22-8.
151. Strange C, Dickson R, Carter C, Carpenter MJ, Holladay B, Lundquist R, et al. Genetic testing for alpha1-antitrypsin deficiency. *Genet Med*. 2004;6(4):204-10.
152. Ashenhurst JR, Nhan H, Shelton JF, Wu S, Tung JY, Elson SL, et al. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Self-Reported Behavior Change, and Health Care Engagement Among Direct-to-Consumer Recipients of a Personalized Genetic Risk Report. *Chest*. 2022;161(2):373-81.
153. Tanash HA, Ekstrom M, Ronmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
154. Labaki WW, Gu T, Murray S, Curtis JL, Wells JM, Bhatt SP, et al. Causes of and Clinical Features Associated with Death in Tobacco Cigarette Users by Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):451-60.
155. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Serum levels of alpha1-antitrypsin predict phenotypic expression of the alpha1-antitrypsin gene. *Dig Dis Sci*. 2003;48(9):1793-6.
156. Greulich T, Fahndrich S, Clarenbach C, Gleiber W, Hautmann H, Heine R, et al. [Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - D-A-CH-Expert Statement]. *Pneumologie*. 2020;74(7):436-42.
157. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610.
158. Atemwegsliga. Alpha-1-Center [Available from: <https://www.alpha-1-center.org/alpha-1-center.html>].
159. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50.
160. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. 2016;149(2):413-25.
161. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
162. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*. 2017;128:85-91.
163. Ritchie AJ, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421-38.
164. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):324-30.
165. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.

166. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
167. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
168. Kahnert K, Fischer C, Alter P, Trudzinski F, Welte T, Behr J, et al. [What have we learned from the German COPD cohort COSYCONET and where do we go from here?]. *Pneumologie*. 2023;77(2):81-93.
169. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54.
170. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, Chan MC, Hsu JY, Hang LW, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 3):429-35.
171. Miravittles M, Koblizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, et al. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: The POPE study. *Respir Med*. 2019;150:141-8.
172. Global_Initiative_for_Chronic_Obstructive_Lung_Disease_(GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. www.goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/. 2026.
173. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-94.
174. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res*. 2013;14(1):112.
175. Tsiligianni I, Metting E, van der Molen T, Chavannes N, Kocks J. Morning and night symptoms in primary care COPD patients: a cross-sectional and longitudinal study. An UNLOCK study from the IPCRG. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16040.
176. Doyle T, Palmer S, Johnson J, Babyak MA, Smith P, Mabe S, et al. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med*. 2013;45(2):189-202.
177. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15(1):122.
178. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD--the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007;101(3):453-60.
179. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):67.
180. Bhatt SP. Thresholds for Exacerbation Risk in COPD-Threading the Needle. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2445457.
181. Singh D, Han MK, Bhatt SP, Miravittles M, Compton C, Kolterer S, et al. Is Disease Stability an Attainable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Goal? *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(3):452-63.
182. Andreas S, Kotz D, Batra A, Hellmann A, Muhlig S, Nowak D, et al. [Smoking Cessation in Patients with COPD]. *Pneumologie*. 2023;77(4):206-19.
183. S. Andreas AB, D. Brüggmann, T. Effertz, D. Geyer, H. Gohlke T. Hering, A. Jähne, J. Jückstock, M. Klein, M. Kölch, D. Kotz, C. Kröger, T. Krüger, E. Lesta, P. Lindinger, J.

Lindenmeyer, U. Mons, S. Mühlig, T., Neumann KUP, T. Polak, M. Pötschke-Langer, U. Preuss, U. Ratje, C. Rustler, T. Rütger, S. L. Schiller, C. Schwarz, C. Schweizer, R. Thomasius, S. Ulbricht, C. Veltrup, V. Weissinger. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung, Langversion 2021(AWMF-Register Nr. 076-006).

184. Andreas S, Batra A, Behr J, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, et al. [Smoking cessation in patients with COPD]. *Pneumologie*. 2014;68(4):237-58.

185. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser T, et al. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J*. 2008;121(1276):57-70.

186. Phs Guideline Update Panel L, Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-22.

187. Borland R, Yong HH, O'Connor RJ, Hyland A, Thompson ME. The reliability and predictive validity of the Heaviness of Smoking Index and its two components: findings from the International Tobacco Control Four Country study. *Nicotine Tob Res*. 2010;12 Suppl(Suppl 1):S45-50.

188. Selbach C, Siebel C, Lilienthal J, Grouven U, Knelangen M, Kastaun S, et al. Weaning From Tobacco with Nicotine or Varenicline in Severe and Mild Tobacco Dependence-Findings of a Meta-Analysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122(1):7-11.

189. Lindson N, Theodoulou A, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Sutton AJ, Livingstone-Banks J, et al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9(9):CD015226.

190. Glantz SA, Nguyen N, Oliveira da Silva AL. Population-Based Disease Odds for E-Cigarettes and Dual Use versus Cigarettes. *NEJM Evid*. 2024;3(3):EVIDoa2300229.

191. Hamoud J, Hanewinkel R, Andreas S, Ammous O, Saalfrank M, Sussman S, et al. A systematic review investigating the impact of dual use of e-cigarettes and conventional cigarettes on smoking cessation. *ERJ Open Res*. 2025;11(3).

192. Auer R, Schoeni A, Humair JP, Jacot-Sadowski I, Berlin I, Stuber MJ, et al. Electronic Nicotine-Delivery Systems for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2024;390(7):601-10.

193. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MK, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1315-22.

194. Rupp A, Sommer N, Andreas S, Pankow W, Hanewinkel R, Wienbergen H, et al. [Medical societies in Germany call for a ban on flavors in e-cigarettes - A Position Paper of the German Respiratory Society (DGP) in cooperation with other professional associations and organizations]. *Pneumologie*. 2024;78(5):320-4.

195. Chen DT, Grigg J, Filippidis FT, Tobacco Control Committee of the European Respiratory S. European Respiratory Society statement on novel nicotine and tobacco products, their role in tobacco control and "harm reduction". *Eur Respir J*. 2024;63(2).

196. Hopkinson NS. E-Cigarettes as a Smoking Cessation Aid - Toward Common Ground and a Rational Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1007-9.

197. TECHNICAL NOTE ON Call to action on electronic cigarettes. 2023.

198. Mullen KA, Walker KL, Hobler LA, Wells GA, Moroz IA, Pipe AL, et al. Performance Obligations to Improve Delivery of Hospital-Initiated Smoking Cessation Interventions: A Before-and-After Evaluation. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):77-84.

199. Notley C, Gentry S, Livingstone-Banks J, Bauld L, Perera R, Conde M, et al. Incentives for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD004307.

200. van den Brand FA, Nagelhout GE, Reda AA, Winkens B, Evers S, Kotz D, et al. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD004305.
201. Raspe M, Bals R, Bolukbas S, Faber G, Krabbe B, Landmesser U, et al. [Smoking cessation in hospitalised patients - Initiate among inpatients, continue when outpatients - A Position Paper by the German Respiratory Society (DGP) Taskforce for Smoking Cessation]. *Pneumologie*. 2023;77(6):341-9.
202. Schneeberger T, Dennis CJ, Jarosch I, Leidl D, Stegemann A, Gloeckl R, et al. High-intensity non-invasive ventilation during exercise-training versus without in people with very severe COPD and chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1).
203. Bundesausschuss G. Arzneimittel-Richtlinie:
§ 14a und Anlage IIa – Arzneimittel zur Tabakentwöhnung im Rahmen von evidenzbasierten Programmen zur Tabakentwöhnung. <https://wwwg-bade/beschluesse/7210/>. 2025.
204. Bundesausschuss G. Pressemitteilung | Arzneimittel
G-BA definiert Details des neuen Leistungsanspruchs auf Arzneimittel zur Tabakentwöhnung. <https://wwwg-bade/presse/pressemitteilungen-meldungen/1256/>. 2025.
205. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
206. Gloeckl R, Zwick RH, Furlinger U, Jarosch I, Schneeberger T, Leidl D, et al. Prescribing and adjusting exercise training in chronic respiratory diseases - Expert-based practical recommendations. *Pulmonology*. 2023;29(4):306-14.
207. Alexiou C, Ward L, Hume E, Armstrong M, Wilkinson M, Vogiatzis I. Effect of interval compared to continuous exercise training on physiological responses in patients with chronic respiratory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211041506.
208. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos C. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J*. 2004;24(3):385-90.
209. Gloeckl R, Halle M, Kenn K. Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(9):934-41.
210. Patel S, Palmer MD, Nolan CM, Barker RE, Walsh JA, Wynne SC, et al. Supervised pulmonary rehabilitation using minimal or specialist exercise equipment in COPD: a propensity-matched analysis. *Thorax*. 2021;76(3):264-71.
211. Lista-Paz A, Langer D, Barral-Fernandez M, Quintela-Del-Rio A, Gimeno-Santos E, Arbillaga-Etxarri A, et al. Maximal Respiratory Pressure Reference Equations in Healthy Adults and Cut-off Points for Defining Respiratory Muscle Weakness. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(12):813-20.
212. Ammous O, Feki W, Lotfi T, Khamis AM, Gosselink R, Rebai A, et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD013778.
213. Gloeckl R, Jarosch I, Bengsch U, Claus M, Schneeberger T, Andrianopoulos V, et al. What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2017;126:17-24.
214. Liou YG, Chang SL, Hu S, Chen MZ, Yeh JT. Effect of adding neuromuscular electrical stimulation for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2024;57:101867.

215. Kaur A, Bourbeau J, Brighton L, Celli B, Crouch R, Demeyer H, et al. Increasing exercise capacity and physical activity in the COPD patient. *Breathe (Sheff)*. 2024;20(2):230347.
216. Troosters T, Blondeel A, Rodrigues FM, Janssens W, Demeyer H. Strategies to Increase Physical Activity in Chronic Respiratory Diseases. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):397-404.
217. Worth H, Bock R, Frisch M, Gohl O, Grunig E, Glockl R, et al. [Group Training of Patients with Chronic Lung Diseases under Outpatient Conditions - Recommendations of the Working Group Lung Sports in Germany and the German Airways League]. *Pneumologie*. 2021;75(1):44-56.
218. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168).
219. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
220. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793.
221. Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chronic respiratory disease*. 2011;8(2):89-99.
222. Hayton C, Clark A, Olive S, Browne P, Galey P, Knights E, et al. Barriers to pulmonary rehabilitation: characteristics that predict patient attendance and adherence. *Respir Med*. 2013;107(3):401-7.
223. Cox NS, Oliveira CC, Lahham A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation referral and participation are commonly influenced by environment, knowledge, and beliefs about consequences: a systematic review using the Theoretical Domains Framework. *J Physiother*. 2017;63(2):84-93.
224. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013040.
225. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, Leidl D, Schneeberger T, Boeselt T, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2022.
226. Frei A, Radtke T, Dalla Lana K, Brun P, Sigrist T, Spielmanns M, et al. Effectiveness of a Long-term Home-Based Exercise Training Program in Patients With COPD After Pulmonary Rehabilitation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2022;162(6):1277-86.
227. Kovelis D, Gomes ARS, Mazzarin C, Biazim SK, Pitta F, Valderramas S. Effectiveness and Safety of Supervised Home-Based Physical Training in Patients With COPD on Long-term Home Oxygen Therapy: A Randomized Trial. *Chest*. 2020;158(3):965-72.
228. Ammous O, Feki W, Lotfi T, Khamis AM, Gosselink R, Rebai A, et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD013778.
229. Weise S, Kardos P, Pfeiffer-Kascha D, Worth H. Empfehlungen zur Atemphysiotherapie. Deutsche Atemwegsliga BL, editor. München: Dustri; 2019.
230. Prieur G, Combret Y, Medrinal C, Arnol N, Bonnevie T, Gravier FE, et al. Energy conservation technique improves dyspnoea when patients with severe COPD climb stairs: a randomised crossover study. *Thorax*. 2020;75(6):510-2.

231. Alghamdi SM, Alsulayyim AS, Alasmari AM, Philip KEJ, Buttery SC, Banya WAS, et al. Oscillatory positive expiratory pressure therapy in COPD (O-COPD): a randomised controlled trial. *Thorax*. 2023;78(2):136-43.
232. Schneeberger T, Weise S, Kenn K, Koczulla AR. [Not Available]. *Pneumologie*. 2021;75(3):226-34.
233. Worth H, Dhein Y. Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns*. 2004;52(3):267-70.
234. Jones PW, Wang C, Chen P, Chen L, Wang D, Xia J, et al. The Development of a COPD Exacerbation Recognition Tool (CERT) to Help Patients Recognize When to Seek Medical Advice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:213-22.
235. Gloeckl R, Jones PW, Kroll D, Jarosch I, Schneeberger T, Claussen J, et al. Can Patient Education Lead the Way? Head-To-Head Comparison of EXACT and CERT for Early Recognition of Acute COPD Exacerbations. *Respirology*. 2025.
236. Ingadottir AR, Beck AM, Baldwin C, Weekes CE, Geirsdottir OG, Ramel A, et al. Two components of the new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition are independent predictors of lung function in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr*. 2018;37(4):1323-31.
237. Machado FVC, Vogelmeier CF, Jorres RA, Watz H, Bals R, Welte T, et al. Differential Impact of Low Fat-Free Mass in People With COPD Based on BMI Classifications: Results From the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network. *Chest*. 2023;163(5):1071-83.
238. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *J Transl Int Med*. 2015;3(4):151-4.
239. Bell K, Lawson J, Penz E, Cammer A. Systematic review of tailored dietary advice and dietitian involvement in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2024;225:107584.
240. Jenkins AR, Gaynor-Sodeifi K, Lewthwaite H, Triandafilou J, Belo LF, de Oliveira MF, et al. Efficacy of interventions to alter measures of fat-free mass in people with COPD: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(4).
241. McDonald VM, Gibson PG, Scott HA, Baines PJ, Hensley MJ, Pretto JJ, et al. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training. *Respirology*. 2016;21(5):875-82.
242. BAR Rahmenempfehlungen zur ambulanten und stationären medizinischen Rehabilitation. https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/_publikationen/reha_vereinbarungen/pdfs/MedRehaAllgemein.web.pdf 2021 (aufgerufen am 23.07.2024).
243. Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V.). Ergotherapie. Definition. 2007 [Zugriff: 2024-07-23]. <https://dve.info/ergo-therapie/definition>.
244. Wingardh ASL, Goransson C, Larsson S, Slinde F, Vanfleteren L. Effectiveness of Energy Conservation Techniques in Patients with COPD. *Respiration*. 2020;99(5):409-16.
245. Lee AL, Beauchamp MK, Goldstein RS, Brooks D. Clinical and Physiological Effects of Rollators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(6):366-73.
246. Vaes AW, Meijer K, Delbressine JM, Wiechert J, Willems P, Wouters EF, et al. Efficacy of walking aids on self-paced outdoor walking in individuals with COPD: A randomized cross-over trial. *Respirology*. 2015;20(6):932-9.
247. Hill K, Goldstein R, Gartner EJ, Brooks D. Daily utility and satisfaction with rollators among persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(6):1108-13.

248. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax*. 2010;65(4):303-8.
249. Kohnlein T, Windisch W, Wegscheider K, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for severe COPD--Authors' reply. *Lancet Respir Med*. 2014;2(10):e19.
250. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177-86.
251. Stanzel SB, Spiesshoefer J, Trudzinski F, Cornelissen C, Kabitz HJ, Fuchs H, et al. [S3 Guideline: Treating Chronic Respiratory Failure with Non-invasive Ventilation]. *Pneumologie*. 2025;79(1):25-79.
252. Haidl P, Jany B, Geiseler J, Andreas S, Arzt M, Dreher M, et al. [Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*. 2020;74(12):813-41.
253. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Claussen M, Dumitrescu D, Ewert R, et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie*. 2018;72:687–731.
254. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):e7-e26.
255. Kenn K, Gloeckl R, Soennichsen A, Sczepanski B, Winterkamp S, Boensch M, et al. Predictors of success for pulmonary rehabilitation in patients awaiting lung transplantation. *Transplantation*. 2015;99(5):1072-7.
256. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, Lindenauer P, Carlin B, Alison JA, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2024;79(5):438-47.
257. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *Jama*. 2020;323(18):1813-23.
258. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793.
259. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavallera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019;156(1):80-91.
260. Karagiannis C, Savva C, Korakakis V, Ploutarchou G, Adamide T, Georgiou A, et al. The effects of upper limb exercise training on upper limb muscle strength in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231170813.
261. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):e56-e69.
262. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. 2024;Version 5.0.
263. 2024 GINA Main Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.

264. Sulku J, Broms K, Hogman M, Janson C, Lisspers K, Malinovschi A, et al. Critical inhaler technique errors in Swedish patients with COPD: a cross-sectional study analysing video-recorded demonstrations. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):5.
265. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) DGfPuBD. Klimabewusste Verordnung von Inhalativa, S2k-Leitlinie. AWMF. 2024; Stand 01/2024(AWMF-Register-Nr. 053-059).
266. Emeryk AW, Sosnowski T, Kupczyk M, Sliwinski P, Zajdel-Calkowska J, Zielonka TM, et al. Impact of inhalers used in the treatment of respiratory diseases on global warming. *Adv Respir Med*. 2021;89(4):427-38.
267. UK AaL. How inhalers affect the environment. published online. 2023.
268. Bednarczyk A, Aurivillius M, Shah M, Raphiou I, Petullo D, Xu J, et al. P188 Systemic exposure bioequivalence of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate with the potential next generation propellant hydrofluoroolefin-1234ze versus hydrofluoroalkane-134a in healthy adults. *Thorax*. 2024;79:A220-A1.
269. Bednarczyk A, Aurivillius M, Raphiou I, Petullo D, Xu J, Kokot M, et al. P187 Lung exposure bioequivalence with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate with the next generation propellant hydrofluoroolefin-1234ze versus hydrofluoroalkane-134a in healthy adults: a charcoal block study. *Thorax*. 2024;79:A219-A20.
270. Buttini F, Glieca S, Sonvico F, Lewis DA. Metered dose inhalers in the transition to low GWP propellants: what we know and what is missing to make it happen. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(8):1131-43.
271. Mao L PN, Sousa D, Zechinati B, Rinne B. Development of albuterol sulfate pressurised Metered Dose Inhalers using low global warming potential propellant 1,1-difluoroethane (HFA152A). *Proc Respiratory Drug Delivery*. 2024;Vol 1:209–13.
272. Thorne B. Investigating the impact of device design and propellant choice on the aerosolization of fluticasone propionate suspensions in HFA152A and HFO1234Ze. *Bespak*. 2024.
273. Atkinson N SG. Manufacturing pMDIs Using Ultra-low Global Warming Potential Propellant HFO-1234ze(e): A Replacement For HFA Propellants. *Drug Delivery Conference Workshop Presentation*. 2024.
274. Pleasants RA, Bell AS, Jassal M, Xu J, Petullo D, Raphiou I, et al. A Randomized, Double-Blind Crossover Study of Change in Post-Dose Lung Function with Hydrofluoroolefin-1234ze, a Next-Generation Propellant for Metered Dose Inhalers, in Participants with Asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2025.
275. S.p.A. CF. Study to Assess the Effect of the New HFA-152a Propellant on Mucociliary Clearance. 2024.
276. A Study to Compare the Effects of Two Propellants in Adults With Mild Asthma. 2022;ClinicalTrials.gov ID NCT05472662.
277. Panigone S SF, Nicolini G. An environmentally sustainable, patient centred solution for asthma & COPD. *ONdrugDelivery Magazine*. 2020(Issue 106 (Apr 2020), pp 14-19).
278. S.p.A. CF. Comparison Between CHF5993 pMDI 200/6/12.5 µg HFA-152a VS CHF5993 pMDI 200/6/12.5 µg HFA-134a in Subjects With Asthma (TRECOS). (TRECOS). 2025.
279. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, Sandri F, Ferri R, Unal Y, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1).
280. AstraZeneca. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/

- 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023239>. August 2025.
281. (EMA) EMA. First reformulation of an inhaled medicine with environmentally friendly gas propellant. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-reformulation-inhaled-medicine-environmentally-friendly-gas-propellant>. 2025.
282. (EMA) EMA. What's new? New and updated information published on our website. <https://www.ema.europa.eu/en/news-events/whats-new>. 2025.
283. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(2):CD001387.
284. Tanimura K, Sato S, Fujita Y, Yamamoto Y, Hajiuro T, Horita N, et al. The efficacy and safety of additional treatment with short-acting muscarinic antagonist combined with long-acting beta-2 agonist in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Chron Respir Dis. 2023;20:14799731231166008.
285. Jenkins CR, Postma DS, Anzueto AR, Make BJ, Peterson S, Eriksson G, et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2015;15:97.
286. Amegadzie JE, Gamble JM, Farrell J, Gao Z. Association between Inhaled beta(2)-agonists Initiation and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Population-based Nested Case-Control Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1205-17.
287. Gondalia R, Bender BG, Theye B, Stempel DA. Higher short-acting beta-agonist use is associated with greater COPD burden. Respir Med. 2019;158:110-3.
288. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5).
289. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. Thorax. 2003;58(1):43-6.
290. Janson C, Wiklund F, Telg G, Stratelis G, Sandelowsky H. High use of short-acting beta(2)-agonists in COPD is associated with an increased risk of exacerbations and mortality. ERJ Open Res. 2023;9(3).
291. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. beta2-agonist therapy in lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):690-6.
292. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):CD009157.
293. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:907-22.
294. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD012620.
295. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. Thorax. 2016;71(1):15-25.
296. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-94.

297. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181-96.
298. Donohue JF, Jones PW, Bartels C, Marvel J, D'Andrea P, Banerji D, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:11-9.
299. Donohue JF, Singh D, Munzu C, Kilbride S, Church A. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: Results from two randomised controlled trials. *Respir Med*. 2016;112:65-74.
300. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538-46.
301. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, Fahy WA, Naya I. Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Adv Ther*. 2017;33(12):2188-99.
302. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Gronke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):337-44.
303. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, 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*. 2013;1(3):199-209.
304. Naya I, Tombs L, Lipson DA, Boucot I, Compton C. Impact of prior and concurrent medication on exacerbation risk with long-acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):60.
305. Sion KYJ, Huisman EL, Puneekar YS, Naya I, Ismaila AS. A Network Meta-Analysis of Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA) and Long-Acting beta(2)-Agonist (LABA) Combinations in COPD. *Pulm Ther*. 2017;3(2):297-316.
306. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019;20(1):238.
307. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178.
308. O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(4).
309. Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, Newlands A, Fahy WA. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs R D*. 2016;16(2):217-27.
310. Kerwin E, Ferguson GT, Sanjar S, Goodin T, Yadao A, Fogel R, et al. Dual Bronchodilation with Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide Compared with Umeclidinium Bromide/Vilanterol in Patients with Moderate-to-Severe COPD: Results from Two Randomized, Controlled, Cross-over Studies. *Lung*. 2017;195(6):739-47.

311. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(11):2518-33.
312. Maltais F, Ferguson GT, Feldman GJ, Deslee G, Bourdin A, Fjallbrant H, et al. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study of Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Relative to Umeclidinium/Vilanterol Dry Powder Inhaler in COPD. *Adv Ther.* 2019;36(9):2434-49.
313. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res.* 2021;7(2).
314. Alcazar-Navarrete B, Jamart L, Sanchez-Covisa J, Juarez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest.* 2022;162(5):1017-29.
315. Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ.* 2011;14(4):486-96.
316. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, Czira A, Compton C, Wood R, et al. Comparative Adherence and Persistence of Single- and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2417-29.
317. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J.* 2012;21(1):101-8.
318. Han MK, Ye W, Wang D, White E, Arjomandi M, Barjaktarevic IZ, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1173-84.
319. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):832-40.
320. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006;130(3):647-56.
321. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003;124(5):1743-8.
322. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:503-13.
323. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.
324. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(2):753-5; discussion 5-7.
325. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD.* 2007;4(3):225-36.
326. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1351-7.

327. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2343-53.
328. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1.
329. Usmani OS, Dhand R, Lavorini F, Price D. Why We Should Target Small Airways Disease in Our Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(9):2448-63.
330. Husebo GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Gronseth R, et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109721.
331. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, de Nigris E, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res*. 2022;23(1):213.
332. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018;52(6).
333. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):158-67.
334. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1488-502.
335. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):289.
336. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluna JJ, Ballester M, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1078-85.
337. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Single-Inhaler Triple versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1975-86.
338. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, 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*. 2018;391(10125):1076-84.
339. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80.
340. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
341. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438-46.
342. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73.

343. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747-58.
344. van Geffen WH, Tan DJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;12(12):CD011600.
345. Sposato B, Ricci A, Lacerenza LG, Petrucci E, Cresti A, Baratta P, et al. Triple Therapy in COPD in Real Life: Is It Better to Use Single or Multiple Inhalers? *J Clin Med*. 2024;13(20).
346. Zhang L, Wang X, Zhang Y, Chen W. Efficacy and Safety of Single Inhaler Triple Therapy Versus Separate Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2022;44(6):859-73.
347. Beeh KM, Claussen J, Shah D, Martin A, Kendall R, Dasari P, et al. Cost-Effectiveness of Single-Inhaler Versus Multiple-Inhaler Triple Therapy in COPD: A German Healthcare Perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:2011-22.
348. Pollack M, Rapsomaniki E, Anzueto A, Rhodes K, Hawkins NM, Vogelmeier CF, et al. Effectiveness of Single Versus Multiple Inhaler Triple Therapy on Mortality and Cardiopulmonary Risk Reduction in COPD: The SKOPOS-MAZI Study. *Am J Med*. 2025;138(4):650-9 e10.
349. Requena G, Camidge LJ, Ford A, Yarita M, Hashimoto K, Jennison T, et al. Effectiveness of Switching from Multiple-Inhaler to Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD in a Real-World Setting in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:565-80.
350. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-9.
351. Deolmi M, Decarolis NM, Motta M, Makrinioti H, Fainardi V, Pisi G, et al. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3).
352. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374(9691):721-32.
353. Jones P, Alzaabi A, Casas Herrera A, Polatli M, Rabahi MF, Cortes Telles A, et al. Understanding the Gaps in the Reporting of COPD Exacerbations by Patients: A Review. *COPD*. 2024;21(1):2316594.
354. Mannino D, Bogart M, Germain G, Huang SP, Ismaila AS, Laliberte F, et al. Benefit of Prompt versus Delayed Use of Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:491-504.
355. Ismaila AS, Rothnie KJ, Wood RP, Banks VL, Camidge LJ, Czira A, et al. Benefit of prompt initiation of single-inhaler fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (FF/UMEC/VI) in patients with COPD in England following an exacerbation: a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2023;24(1):229.
356. Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, et al. Exacerbations and Real-World Outcomes After Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: Results from the EROS (US) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2245-56.

357. Czira A, Akiyama S, Ishii T, Wood RP, Camidge LJ, Wallis H, et al. Benefit of Prompt Vs Delayed Initiation of Triple Therapy Following an Exacerbation in Patients with COPD in Japan: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2933-53.
358. Mannino D, DiRocco K, Germain G, Laliberte F, Noorduyt SG, Urosevic A, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Initiation Following a COPD Exacerbation: Benefits of Prompt Initiation on COPD Outcomes. *Adv Ther*. 2024;41(12):4557-80.
359. M. Pollack JT, J. Schinkel, B. Agatep, E. Portillo, H.D. Germack, M.G. Crooks, C. Strange, J. Marshall, and H. Muellerova. Reduced COPD Exacerbation Risk With Prompt Initiation of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate (BGF) After a COPD Exacerbation Among Patients With COPD and Concurrent Asthma: The MITOS EROS+CP (US) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2025;2025;211:A2101.
360. Suissa S, Dell'Aniello S, Webster-Clark MA, Ernst P. Prompt versus Delayed Triple Therapy in COPD: Solutions to Time-Related Biases in Observational Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:2273-85.
361. AstraZeneca-GmbH. Fachinformation Daxas® 250 Mikrogramm Tabletten. 2023.
362. AstraZeneca-GmbH. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Tabletten. 2023.
363. Sanofi-Aventis-Deutschland-GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2024.
364. (EMA) EMA. Nucala - opinion on variation to marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/nucala>. 2025.
365. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):331-50.
366. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689-98.
367. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1503-8.
368. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):361-8.
369. Wang D, Fu W, Dai J. Meta-analysis of macrolide maintenance therapy for prevention of disease exacerbations in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(17):e15285.
370. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-90.
371. Guo R, Wat D, Lam SHM, Bucci T, Tsang CT, Cai AP, et al. Cardiovascular benefits and safety profile of macrolide maintenance therapy in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025;65(3).
372. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):53-67.
373. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
374. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):299-304.

375. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):406-16.
376. I. Barjaktarevic TR, T. Bengtsson, K. Rickard. Ensifentrine, a Novel Dual Phosphodiesterase (PDE) 3 and 4 Inhibitor, Significantly Reduces Annualized Exacerbations and Delays the Time to First Exacerbation in COPD: Pooled Sub-Group Analyses of Enhance-1 and Enhance-2 Phase 3 Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:A5008.
377. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):234-43.
378. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2025;392(17):1710-20.
379. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, Barnes N, Delafont B, Mahajan A, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):22.
380. Dekhuijzen PNR, Levy ML, Corrigan CJ, Hadfield RM, Roche N, Usmani OS, et al. Is Inhaler Technique Adequately Assessed and Reported in Clinical Trials of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy? A Systematic Review and Suggested Best Practice Checklist. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1813-24 e1.
381. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10.
382. Mahler DA. The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2020;161:105857.
383. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.
384. Wollsching-Strobel M, Butt U, Majorski DS, Mathes T, Magnet FS, Berger MP, et al. Evolution of Web-Based Training Videos Provided by the German Respiratory League for the Correct Inhalation Technique. *Respiration*. 2022;101(8):757-65.
385. Rodrigues AT, Romano S, Romao M, Figueira D, Bulhosa C, Madeira A, et al. Effectiveness of a pharmacist-led intervention on inhalation technique for asthma and COPD patients: The INSPIRA pilot cluster-randomized controlled trial. *Respir Med*. 2021;185:106507.
386. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355-65.
387. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-23.
388. Bandi V, Apicella MA, Mason E, Murphy TF, Siddiqi A, Atmar RL, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2114-9.
389. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Lemyze M, et al. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2008;76(3):253-60.

390. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):891-7.
391. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(6):2011-20.
392. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD002733.
393. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):79.
394. Zahhar JA, Salamatullah HK, Almutairi MB, Faidah DE, Afif LM, Banjar TA, et al. Influenza vaccine effect on risk of stroke occurrence: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1324677.
395. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed*. 2013;111(2):507-11.
396. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, Georges M, Piroth L, Tubert-Bitter P, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J*. 2021;58(6).
397. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
398. Kim SH, You SH, Lee JW, Kim E, Kim Y, Lee H, et al. Association between COVID-19 vaccination and first healthcare utilization for chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based cohort study. *Vaccine*. 2025;61:127367.
399. Lewis NM, Naioti EA, Self WH, Ginde AA, Douin DJ, Keipp Talbot H, et al. Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19 Hospitalization by Age and Chronic Medical Conditions Burden Among Immunocompetent US Adults, March-August 2021. *J Infect Dis*. 2022;225(10):1694-700.
400. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-23.
401. Kwok WC, Leung SHI, Tam TCC, Ho JCM, Lam DC, Ip MSM, et al. Efficacy of mRNA and Inactivated Whole Virus Vaccines Against COVID-19 in Patients with Chronic Respiratory Diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:47-56.
402. Lu C, Mao X. Risk of adverse reactions associated with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36609.
403. Bornheimer R, Shea KM, Sato R, Weycker D, Pelton SI. Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184877.
404. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15948.
405. al. Ae. Comparative Effectiveness of New and Conventional Pneumococcal Vaccines in Severe COPD Patients: A Propensity Score Matched Analysis From a Multi-institutional Research Network. *ATS Congress 2025*2025.
406. Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, et al. [Compliance with adult measles and pertussis vaccination recommendations : Analysis of data from the

- national monitoring system KV-Impfsurveillance]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019;62(4):422-32.
407. Blasi F, Bonanni P, Braido F, Gabutti G, Marchetti F, Centanni S. The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(2):340-8.
 408. Kim H, Shin JY, Chen J, Kim JH, Noh Y, Cheong HJ, et al. Risk Factors of Pertussis Among Older Adults in South Korea: A Nationwide Health Data-Based Case-Control Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):545-61.
 409. Kwon YS, Park SH, Kim MA, Kim HJ, Park JS, Lee MY, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):785.
 410. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
 411. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77.
 412. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233-44.
 413. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis*. 2024;78(1):202-9.
 414. Addo M, Cornely O, Denkinger M, Ertl G, Herold S, Pletz M, et al. RSV vaccination strategies for high-risk patients 2023: a collaborative position paper by leading German medical societies and organizations. *Infection*. 2024;52(1):285-8.
 415. Tsai YW, Zhang B, Wu JY, Hsu WH, Liu TH, Chuang MH, et al. The effect of recombinant zoster vaccine on patients with chronic obstructive pulmonary diseases: A multi-institutional propensity score-matched cohort study. *J Med Virol*. 2024;96(9):e29911.
 416. Munoz-Quiles C, Lopez-Lacort M, Diez-Domingo J. Risk and impact of herpes zoster among COPD patients: a population-based study, 2009-2014. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):203.
 417. Yang YW, Chen YH, Wang KH, Wang CY, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ*. 2011;183(5):E275-80.
 418. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2260-3.
 419. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J*. 1998;11(2):428-33.
 420. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(5 Pt 1):1468-72.

421. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-8.
422. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.
423. Fahndrich S, Bernhard N, Lepper PM, Vogelmeier C, Seibert M, Wagenpfeil S, et al. Exacerbations and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of FEV1 in individuals with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory medicine*. 2017;129:8-15.
424. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023;208(9):964-74.
425. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):668-82.
426. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criece CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2018;72(4):253-308.
427. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sanchez-Palencia A, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(1):8-13.
428. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1475-80.
429. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):913-9.
430. Caramori G, Casolari P, Cavallero GN, Giuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(7):1030-44.
431. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011;81(4):265-84.
432. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(2):74-9.
433. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):233-45.
434. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang version 4.0. 2025;AWMF-Registernummer: 020-007OL.
435. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. 2023;11(7):637-49.
436. Shi L, Wei F, Ma T, Zhou W, Li M, Wan Y. Impact of Radiographic Bronchiectasis in COPD. *Respir Care*. 2020;65(10):1561-73.
437. Polverino E, De Soyza A, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Crichton ML, et al. The Association between Bronchiectasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from

- the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):119-27.
438. Ringshausen FC, Baumann I, de Roux A, Dettmer S, Diel R, Eichinger M, et al. [Management of adult bronchiectasis - Consensus-based Guidelines for the German Respiratory Society (DGP) e. V. (AWMF registration number 020-030)]. *Pneumologie*. 2024;78(11):833-99.
439. Chalmers JD, Haworth CS, Flume P, Long MB, Burgel PR, Dimakou K, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025;66(6).
440. Quellhorst L, Barten-Neiner G, de Roux A, Diel R, Mertsch P, Pink I, et al. Psychometric Validation of the German Translation of the Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)-Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *J Clin Med*. 2022;11(2).
441. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K, et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825-34 e8.
442. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M, Vonk JM, Nawijn MC, Siddiqui S, et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):55-64.
443. Milger K, Skowasch D, Hamelmann E, Mummler C, Idzko M, Gappa M, et al. Bronchodilator Reversibility in the GAN Severe Asthma Cohort. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(6):446-56.
444. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204.
445. Stoshikj S, Biener L, Renner A, Bal C, Brugger J, Krall C, et al. Impact of Smoking on Biological Treatment Response in Patients From the German Severe Asthma (GAN) Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(5):1125-38 e4.
446. Hansen S, Hakansson KEJ, Soendergaard MB, Bjerrum AS, Schmid JM, Johansson SL, et al. Clinical response and remission in patients treated with dupilumab for severe asthma: Results from the nationwide Danish Severe Asthma Register. *Respir Med*. 2025;245:108203.
447. Lommatzsch M, Buhl R, Bergmann KC, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, et al. Eosinophils in asthma phenotypes: perpetrators or guilty by association? *The lancet Respiratory medicine*. 2025.
448. Lommatzsch M. [Essential diagnostic elements in asthma]. *MMW Fortschr Med*. 2023;165(11):36-9.
449. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-37.
450. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364(10):897-906.
451. Ash SY, Choi B, Oh A, Lynch DA, Humphries SM. Deep Learning Assessment of Progression of Emphysema and Fibrotic Interstitial Lung Abnormality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(6):666-75.
452. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(2):175-83.

453. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731.
454. Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2023;44(15):1312.
455. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1000-11.
456. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
457. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
458. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2021;58(2).
459. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):937-48.
460. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367(10):913-21.
461. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest*. 2021;160(2):678-89.
462. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(9):1009-18.
463. Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, Aziz S, Gay E, Medarov B, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J*. 2024;63(6).
464. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
465. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.
466. Chen H, Luo X, Du Y, He C, Lu Y, Shi Z, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013-2018. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):318.
467. Sa-Sousa A, Rodrigues C, Jacome C, Cardoso J, Fortuna I, Guimaraes M, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024;13(17).
468. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary

Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):189-97.

469. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010;7(5):375-82.

470. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018;27(149).

471. Maclagan LC, Croxford R, Chu A, Sin DD, Udell JA, Lee DS, et al. Quantifying COPD as a risk factor for cardiac disease in a primary prevention cohort. *Eur Respir J*. 2023;62(2).

472. Amegadzie JE, Gao Z, Quint JK, Russell R, Hurst JR, Lee TY, et al. QRISK3 underestimates the risk of cardiovascular events in patients with COPD. *Thorax*. 2024;79(8):718-24.

473. Hippisley-Cox J, Coupland CAC, Bafadhel M, Russell REK, Sheikh A, Brindle P, et al. Development and validation of a new algorithm for improved cardiovascular risk prediction. *Nat Med*. 2024;30(5):1440-7.

474. Al-Antary N, Hirko KA, Cassidy-Bushrow AE, Zarins KR, Simoff MJ, Song T, et al. Coronary Artery Calcification Identified on Lung Cancer Screening CT Scans: A Scoping Review. *Chest*. 2025;168(3):719-36.

475. Kahnert K, Jorres RA, Jobst B, Wielputz MO, Seefelder A, Hackl CM, et al. Association of coronary artery calcification with clinical and physiological characteristics in patients with COPD: Results from COSYCONET. *Respir Med*. 2022;204:107014.

476. Abdo M, Watz H, Alter P, Kahnert K, Trudzinski F, Groth EE, et al. Characterization and Mortality Risk of Impaired Left Ventricular Filling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(3):477-85.

477. Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):717-26.

478. Hohlfield JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):368-78.

479. Herth F, Hohlfield JM, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner KF, et al. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1).

480. Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, Lutter J, Berschneider K, Speicher T, et al. COPD maintenance medication is linked to left atrial size: Results from the COSYCONET cohort. *Respir Med*. 2021;185:106461.

481. Waschki B, Alter P, Zeller T, Magnussen C, Neumann JT, Twerenbold R, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J*. 2020;55(2).

482. Fahndrich S, Herr C, Teuteberg S, Alter P, Sohler S, Soriano D, et al. Midregional proatrial natriuretic peptide (MRproANP) and copeptin (COPAVP) as predictors of all-cause mortality in recently diagnosed mild to moderate COPD-results from COSYCONET. *Respir Res*. 2024;25(1):56.

483. Groenewegen A, Zwartkruis VW, Rienstra M, Zuithoff NPA, Hollander M, Koffijberg H, et al. Diagnostic yield of a proactive strategy for early detection of cardiovascular disease versus usual care in adults with type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease in primary care in the Netherlands (RED-CVD): a multicentre, pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Public Health*. 2024;9(2):e88-e99.

484. Worth H, Buhl R, Criece CP, Kardos P, Mailander C, Vogelmeier C. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med*. 2016;111:64-71.
485. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, et al. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177501.
486. Trudzinski FC, Jorres RA, Alter P, Walter J, Watz H, Koch A, et al. Sex-specific associations of comorbidome and pulmorbidome with mortality in chronic obstructive pulmonary disease: results from COSYCONET. *Sci Rep*. 2022;12(1):8790.
487. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
488. Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, Heintze C, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. AWMF. 2014(050/001).
489. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. AWMF. 2023.
490. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-9.
491. Kahnert K, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, et al. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res*. 2018;19(1):110.
492. Trudzinski FC, Alqudrah M, Omlor A, Zewinger S, Fliser D, Speer T, et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20(1):151.
493. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):158.
494. Park SC, Kim YS, Kang YA, Park EC, Shin CS, Kim DW, et al. Hemoglobin and mortality in patients with COPD: a nationwide population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1599-605.
495. Zhang X, Liu L, Liang R, Jin S. Hyperuricemia is a biomarker of early mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2519-23.
496. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. 2013;58(5):858-66.
497. Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, et al. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med*. 2016;117:154-61.
498. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451 e1- e11.
499. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65(3):229-34.
500. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167(1):60-7.

501. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):1839-46.
502. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2013;144(1):119-27.
503. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):345-9.
504. Rahi MS, Thilagar B, Balaji S, Prabhakaran SY, Mudgal M, Rajoo S, et al. The Impact of Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Respir Med.* 2023;91(2):123-34.
505. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(4):913-22.
506. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006;61(12):1043-7.
507. Kuhl K, Kuhn C, Kenn K, Rief W. [The COPD-Anxiety-Questionnaire (CAF): a new instrument to assess illness specific anxiety in COPD patients]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2011;61(1):e1-9.
508. Lowe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010;122(1-2):86-95.
509. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):136-43.
510. von Siemens SM, Jorres RA, Behr J, Alter P, Lutter J, Lucke T, et al. Effect of COPD severity and comorbidities on the result of the PHQ-9 tool for the diagnosis of depression: results from the COSYCONET cohort study. *Respir Res.* 2019;20(1):30.
511. online A. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. 04/2021;Version 2.
512. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2022;Version 3.2.
513. (Hrsg.) DeVDeV. S3-Leitlinie Demenzen.Version 5.2.
514. Tselebis A, Bratis D, Pachi A, Moussas G, Ilias I, Harikiopoulou M, et al. A pulmonary rehabilitation program reduces levels of anxiety and depression in COPD patients. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):41.
515. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(1):209-18.
516. Kahnert K, Jorres RA, Lucke T, Trudzinski FC, Mertsch P, Bickert C, et al. Lower Prevalence of Osteoporosis in Patients with COPD Taking Anti-Inflammatory Compounds for the Treatment of Diabetes: Results from COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3189-99.
517. Drey M, Otto S, Thomasius F, Schmidmaier R. [Update of the S3-guideline on diagnostics, prophylaxis and treatment of osteoporosis]. *Z Gerontol Geriatr.* 2023;56(7):597-605.
518. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;156(6):1092-110.

519. Huang HF, Hsu CW, Hsieh FT, Liao KM. Evaluating inhaled corticosteroids' impact on osteoporosis and fracture risk in COPD patients: a real-world evidence-based systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1503475.
520. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66(8):699-708.
521. Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Johansson G, Gutzwiller FS, Mezzi K, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Eur Respir J*. 2021;57(2).
522. Czerwaty K, Dzaman K, Sobczyk KM, Sikorska KI. The Overlap Syndrome of Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;11(1).
523. Alter P, Kahnert K, Trudzinski FC, Bals R, Watz H, Speicher T, et al. Disease Progression and Age as Factors Underlying Multimorbidity in Patients with COPD: Results from COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1703-13.
524. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2020(24):176-208.
525. Donovan LM, Feemster LC, Udris EM, Griffith MF, Spece LJ, Palen BN, et al. Poor Outcomes Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Higher Risk for Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea in the LOTT Cohort. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(1):71-7.
526. Zheng Y, Yee BJ, Wong K, Grunstein R, Piper A. A pilot randomized trial comparing CPAP vs bilevel PAP spontaneous mode in the treatment of hypoventilation disorder in patients with obesity and obstructive airway disease. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(1):99-107.
527. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Cheungpasitporn W, Won C. The use of continuous positive airway pressure in COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review. *Sleep Med*. 2023;108:55-60.
528. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciruba F, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. *Respiration*. 2019;97(6):548-57.
529. van der Molen MC, Posthuma R, Hartman JE, van der Vaart H, Bij de Vaate E, Vaes AW, et al. Impact and timing of pulmonary rehabilitation in patients undergoing bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves: A multicentre randomized controlled trial in patients with severe emphysema. *Respirology*. 2024;29(8):694-703.
530. Brock JM, Kontogianni K, Sciruba FC, Criner GJ, Herth F. Utility of rehabilitation prior to bronchoscopic lung volume reduction: post hoc analysis of the VENT trial. *ERJ Open Res*. 2024;10(1).
531. Saccomanno J, Kilic L, Sgarbossa T, Neumann K, Stanzel F, Holland A, et al. Clinical improvements after endoscopic lung volume reduction with valves in patients with advanced emphysema and a 6-min walk test ≤ 140 m at baseline. *ERJ Open Res*. 2025;11(1).
532. Sgarbossa T, Lenga P, Stanzel F, Holland A, Grah C, Gesierich W, et al. Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV₁. *ERJ Open Res*. 2023;9(4).
533. Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, Aigner C, Welter S, Zarogoulidis P, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV₁ Patients. *Respiration*. 2016;92(6):414-9.
534. van Dijk M, Hartman JE, Klooster K, Ten Hacken NHT, Kerstjens HAM, Slebos DJ. Endobronchial Valve Treatment in Emphysema Patients with a Very Low DLCO. *Respiration*. 2020;99(2):163-70.

535. Lenga P, Grah C, Ruwwe-Glosenkamp C, Saccomanno J, Ruckert J, Eggeling S, et al. Endoscopic Lung Volume Reduction with One-Way Valves in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Hypercapnia. *Respiration*. 2022;101(9):823-32.
536. Roetting M, Kriegsmann K, Polke M, Polke N, Kontogianni K, Eberhardt R, et al. Endoscopic Valve Therapy in COPD Patients with Hypercapnia. *Respiration*. 2022;101(10):918-24.
537. Wahidi MM, Lentz RJ, Criner GJ, Gompelmann D, Ing AJ, Kapp CM, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves: A Consensus Statement on Practical Aspects of Patient Selection and Periprocedural Management. *Respiration*. 2025:1-24.
538. Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, Gompelmann D, Ehlken N, Herth FJ, et al. Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. *Respiration*. 2015;89(1):41-8.
539. Everaerts S, Hartman JE, Van Dijk M, Koster TD, Slebos DJ, Klooster K. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in Patients with Emphysema due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Respiration*. 2023;102(2):134-42.
540. Dollinger F, Elsner A, Hubner RH. [Computed tomographic imaging in chronic obstructive pulmonary disease : What pulmonologists and thoracic surgeons want to know]. *Radiologie (Heidelb)*. 2022;62(9):747-57.
541. Valipour A, Shah PL, Gesierich W, Eberhardt R, Snell G, Strange C, et al. Patterns of Emphysema Heterogeneity. *Respiration*. 2015;90(5):402-11.
542. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, et al. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92(3):150-7.
543. Saccomanno J, Hubner RH, Witzenrath M, Doellinger F, Dittrich AS, Kontogianni K, et al. Bronchoscopic Measurement of Collateral Ventilation: State of the Art. *Respiration*. 2023;102(4):296-307.
544. Tee VST, Nguyen P, Jersmann H, Grosser D, Crouch B, Lorraine B, et al. Use of Ventilation-Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography to Select the Target Lobe for Endobronchial Valve Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2021;100(9):886-97.
545. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066-73.
546. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-35.
547. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(12):1535-43.
548. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-64.
549. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(11):1354-62.

550. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration(R) Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*. 2019;97(5):416-27.
551. Gompelmann D, Heinhold T, Rotting M, Bischoff E, Kontogianni K, Eberhardt R, et al. Long-term follow up after endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619866101.
552. Hartman JE, Klooster K, Koster TD, Carpaij OA, van Dijk M, Slebos DJ. Impact of Endobronchial Valve Treatment on Lung Function Decline. *Respiration*. 2023;102(12):1003-6.
553. Brock JM, Bohmker F, Schuster PU, Eberhardt R, Gompelmann D, Kontogianni K, et al. Endobronchial lung volume reduction with valves reduces exacerbations in severe emphysema patients. *Respir Med*. 2023;218:107399.
554. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1346-51.
555. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, Kontogianni K, Schuhmann M, Hoffmann H, et al. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration*. 2019;97(2):145-52.
556. Roodenburg SA, Slebos DJ, van Dijk M, Koster TD, Klooster K, Hartman JE. Improved exercise capacity results in a survival benefit after endobronchial valve treatment. *Respir Med*. 2023;210:107175.
557. Hartman JE, Klooster K, Koster TD, Ten Hacken NHT, van Dijk M, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction valve treatment for emphysema. *ERJ Open Res*. 2022;8(4).
558. Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K, Herth F, Heussel CP, Hoffmann H, et al. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3093-9.
559. van Dijk M, Sue R, Criner GJ, Gompelmann D, Herth FJF, Hogarth DK, et al. Expert Statement: Pneumothorax Associated with One-Way Valve Therapy for Emphysema: 2020 Update. *Respiration*. 2021;100(10):969-78.
560. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-40.
561. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax*. 2014;69(11):980-6.
562. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2178-89.
563. Klooster K, Valipour A, Marquette CH, Boutros J, Mal H, Marceau A, et al. Endobronchial Coil System versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects with Severe Emphysema. *Respiration*. 2021;100(8):804-10.
564. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(3):185-93.
565. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-73.

566. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):431-43.
567. Sanchez PG, Kucharczuk JC, Su S, Kaiser LR, Cooper JD. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(3):564-72.
568. Weder W, Tutic M, Lardinois D, Jungraithmayr W, Hillinger S, Russi EW, et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):229-36; discussion 36-7.
569. Beckers F, Lange N, Koryllos A, Picchioni F, Windisch W, Stoelben E. Unilateral Lobe Resection by Video-Assisted Thoracoscopy Leads to the Most Optimal Functional Improvement in Severe Emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(4):336-42.
570. Perikleous P, Sharkey A, Oey I, Bilancia R, Tenconi S, Rathinam S, et al. Long-term survival and symptomatic relief in lower lobe lung volume reduction surgery†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(5):982-8.
571. Vaughan P, Oey I, Nakas A, Martin-Ucar A, Edwards J, Waller D. Is there a role for therapeutic lobectomy for emphysema? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):486-90; discussion 90.
572. Lee M, Dhanji AR, Perikleous P, Baranowski R, Lau KKW, Waller D. Bronchoscopic Lung Volume Reduction as the Treatment of Choice versus Robotic-Assisted Lung Volume Reduction Surgery in Similar Patients with Emphysema - An Initial Experience of the Benefits and Complications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:1021-32.
573. Pompeo E, Onorati I, Mineo T. Awake Non-Resectional lung volume Reduction Surgery. *Awake Thoracic Surgery.* 2012:88-104.
574. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, Fabbi E, Dauri M, Sergiacomi G. Staged unilateral lung volume reduction surgery: from mini-invasive to minimalist treatment strategies. *Journal of Thoracic Disease.* 2018:S2754-S62.
575. BATTERY S, Kemp SV, Shah PL, Waller D, Jordan S, Lee JT, et al. CELEB trial: Comparative Effectiveness of Lung volume reduction surgery for Emphysema and Bronchoscopic lung volume reduction with valve placement: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open.* 2018;8(10):e021368-e.
576. Eichhorn ME, Gompelmann D, Hoffmann H, Dreher S, Hornemann K, Haag J, et al. Consolidating Lung Volume Reduction Surgery After Endoscopic Lung Volume Reduction Failure. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(6):1858-65.
577. Van Dijk M, Van De Wauwer C, Koster TD, Klooster K, Slebos DJ. Lung volume reduction surgery is safe and feasible after initial endobronchial valve treatment for emphysema patients. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2024;38(5).
578. Oey IF, Morgan MD, Spyt TJ, Waller DA. Staged bilateral lung volume reduction surgery - the benefits of a patient-led strategy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):846-52.
579. Doms C, Blondeel A, Ceulemans LJ, Coolen J, Everaerts S, Demeyer H, et al. Lung volume reduction in emphysema: a pragmatic prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2021;7(2).
580. BATTERY SC, Lewis A, Alzetani A, Bolton CE, Curtis KJ, Dodd JW, et al. Survival following lung volume reduction procedures: results from the UK Lung Volume Reduction (UKLVR) registry. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1).
581. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, Jellen PA, Whippo BA, Chiuzaan C, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016;151(3):717-24.e1.

582. Lacour M, Caviezel C, Weder W, Schneiter D. Postoperative complications and management after lung volume reduction surgery. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;S2775-S9.
583. Vandervelde CM, Everaerts S, Weder W, Orolé S, Hermans PJ, De Leyn P, et al. Implementation of an enhanced recovery protocol for lung volume reduction surgery: an observational cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024;65(4).
584. Bundesärztekammer. Neubekanntmachung der Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation Deutsches Ärzteblatt 2023.
585. Pirard L, Marchand E. Reassessing the BODE score as a criterion for listing COPD patients for lung transplantation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3963-70.
586. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-79.
587. Benvenuto LJ, Costa J, Piloni D, Aversa M, Anderson MR, Shah L, et al. Right single lung transplantation or double lung transplantation compared with left single lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(9):870-7.
588. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1342-7.
589. Timofte I, Wijesinha M, Vesselinov R, Kim J, Reed R, Sanchez PG, et al. Survival benefit of lung transplantation compared with medical management and pulmonary rehabilitation for patients with end-stage COPD. *ERJ Open Res*. 2020;6(2).
590. Bleisch B, Schuurmans MM, Klaghofer R, Benden C, Seiler A, Jenewein J. Health-related quality of life and stress-related post-transplant trajectories of lung transplant recipients: a three-year follow-up of the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20019.
591. Lashari BH, Vender RJ, Fleitas-Sosa DC, Sinha T, Criner GJ. Lung cancer in recipients after lung transplant: single-centre experience and literature review. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1).
592. Leuschner G, Lauseker M, Howanietz AS, Milger K, Veit T, Munker D, et al. Longitudinal lung function measurements in single lung transplant recipients with chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(11):1270-8.
593. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-8.
594. Pratt AJ, Purssell A, Zhang T, Luks VPJ, Bauza X, Mulpuru S, et al. Complexity in clinical diagnoses of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):298.
595. Puebla Neira DA, Hsu ES, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Sharma G. Readmissions Reduction Program: Mortality and Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):437-46.
596. Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC, et al. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1026-41.
597. Ferrera MC, Lopez CL, Murray S, Jain RG, Labaki WW, Make BJ, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Individuals without a History of Recent Exacerbations: A COPDGene Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(3):421-7.

598. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Kapitel 8: Exazerbation. 2024.
599. Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res.* 2023;9(3).
600. Crisafulli E, Sartori G, Huerta A, Gabarrus A, Fantin A, Soler N, et al. Association Between Rome Classification Among Hospitalized Patients With COPD Exacerbations and Short-Term and Intermediate-Term Outcomes. *Chest.* 2023;164(6):1422-33.
601. Zeng J, Zhou C, Yi Q, Luo Y, Wei H, Ge H, et al. Validation of the Rome Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:193-204.
602. Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, Kim DK, Lee HW. Validation of the Rome proposal for severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:17534666231172917.
603. Aung HWW, Vermeersch K, McAuley HJC, Ramakrishnan S, Abdo M, Beersaerts A, et al. Multidimensional prognostic risk stratification of COPD exacerbations: the baseline, acuity, and trigger (BAT) model. *Lancet Respir Med.* 2025.
604. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2013;41(4):993-5.
605. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2008;133(5):1088-94.
606. Huebner ST, Henny S, Giezendanner S, Brack T, Brutsche M, Chhajed P, et al. Prediction of Acute COPD Exacerbation in the Swiss Multicenter COPD Cohort Study (TOPDOCS) by Clinical Parameters, Medication Use, and Immunological Biomarkers. *Respiration.* 2022;101(5):441-54.
607. Wallstrom O, Stridsman C, Lindberg A, Nyberg F, Vanfleteren L. Exacerbation History and Risk of Myocardial Infarction and Pulmonary Embolism in COPD. *Chest.* 2024;166(6):1347-59.
608. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941-7.
609. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD001288.
610. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
611. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2618-25.
612. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60.

613. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1939-46.
614. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223-31.
615. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD006897.
616. Sivapalan P, Rutishauser J, Ulrik CS, Leuppi JD, Pedersen L, Mueller B, et al. Effect of different corticosteroid regimes for hospitalised patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials. *Respir Res*. 2021;22(1):155.
617. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132(6):1741-7.
618. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-71.
619. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, Davies J, Thulborn SJ, Mahdi M, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):67-77.
620. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(9):713-7.
621. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-45.
622. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131(1):9-19.
623. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-20.
624. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1354-60.
625. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
626. An X, Zhang C, Weng X, Xiao W, Sun Z, Zeng Z, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e21152.
627. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J*. 2019;53(5).

628. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2016;48:40-5.
629. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD010257.
630. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther.* 2020;6(2):201-14.
631. Daubin C, Valette X, Thiollie F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018;44(4):428-37.
632. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;72:102111.
633. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax.* 2008;63(5):415-22.
634. Wilson R, Langan C, Ball P, Bateman K, Pypstra R, Gemifloxacin 207 Clinical Study G. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med.* 2003;97(3):242-9.
635. Leung V, Lee C. Shorter duration of antibiotic therapy for exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2023;61(6).
636. Ewig S KM, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Droemann D, Flick H, Gattermann S, Krüger , S NW, Panning M, Rademacher J, Rohde G, Rupp J, Schaaf B, Heppner H-J, , Krause R OS, Welte T, Wittenrath M. Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021.AWMF-Register-Nr. 020-020(Version 30.04.2021).
637. Jessica Rademacher SE, Béatrice Grabein, Irit Nachtigall, Mathias Pletz, Marianne Abele, Horn MD, Martina Gaßner, Sören Gattermann, Christine Geffers, Herwig Gerlach, Stefan Hagel, Claus , Peter Heußel SK, Martin Kolditz, Evelyn Kramme, Hilmar Kühl, Markus Panning, Peter-Michael Rath, , Gernot Rohde BS, Helmut Salzer, Dierk Schreiter, Hans Schweisfurth, Susanne Unverzagt, , Markus A. Weigand TW. Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie 2024.
638. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S, et al. [German S3 Guideline - Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients]. *Pneumologie.* 2022;76(3):159-216.
639. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998;339(7):429-35.
640. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. [Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines - on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine]. *Pneumologie.* 2024;78(7):453-514.
641. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333(13):817-22.

642. Falk Fichtner FG, Friedrich Hohmann, Margarethe Grupp. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. AWMF. 2025;Version 2.0
643. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. [Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines - on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine]. *Pneumologie*. 2024;78(7):e3.
644. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889-96.
645. Karagiannidis C, Philipp A, Strassmann S, Schafer S, Merten M, Windisch W. [Extracorporeal CO₂ Elimination (ECCO₂R) for Hypercapnic Respiratory Failure: From Pathophysiology to Clinical Application]. *Pneumologie*. 2017;71(4):215-20.
646. Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S, et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1437-44.
647. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, et al. Extracorporeal Co₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med*. 2015;43(1):120-7.
648. Kluge S, Braune SA, Engel M, Nierhaus A, Frings D, Ebelt H, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1632-9.
649. Barrett NA, Hart N, Daly KJR, Marotti M, Kostakou E, Carlin C, et al. A randomised controlled trial of non-invasive ventilation compared with extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):36.
650. Duggal A, Conrad SA, Barrett NA, Saad M, Cheema T, Pannu S, et al. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to Avoid Invasive Ventilation During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: VENT-AVOID Trial - A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(5):529-42.
651. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-7.
652. Mullerova H, Marshall J, de Nigris E, Varghese P, Pooley N, Embleton N, et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221113647.
653. Nordon C, Simons SO, Marshall J, Mullerova H, Pollack M, Bengtsson C, et al. The sustained increase of cardiovascular risk following COPD exacerbations: meta-analyses of the EXACOS-CV studies. *ERJ Open Res*. 2025;11(3).
654. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51-7.
655. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(8):960-72.

656. Pirera E, Di Raimondo D, D'Anna L, Tuttolomondo A. Risk trajectory of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2025;135:74-82.
657. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;380(2):171-6.
658. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. Eur Respir J. 2016;47(1):113-21.
659. Boesing M, Ottensarendt N, Luthi-Corridori G, Leuppi JD. The Management of Acute Exacerbations in COPD: A Retrospective Observational Study and Clinical Audit. J Clin Med. 2023;13(1).
660. Miravittles M, Bhutani M, Hurst JR, Franssen FME, van Boven JFM, Khoo EM, et al. Implementing an Evidence-Based COPD Hospital Discharge Protocol: A Narrative Review and Expert Recommendations. Adv Ther. 2023;40(10):4236-63.

Versionsnummer:	5.1
Erstveröffentlichung:	10/2001
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	09.02.2026
Nächste Überprüfung geplant:	08.02.2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online