

NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN

Nationale VersorgungsLeitlinie

COPD

Kapitel 8: Exazerbationen



Ergänzung zur 2. Auflage
AWMF-Register-Nr. nvl-003

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2024 NVL-Programm



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003 zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter register.awmf.org/de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/fachgesellschaft/NVL enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion (bis 31.12.2024 am ÄZQ) mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Träger des NVL-Programms unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne deren schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Informationen zur aktuellen Version

Die Überarbeitung der NVL COPD erfolgt modular. Die 2. Auflage der NVL COPD (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003) [1] wurde im August 2021 veröffentlicht und beinhaltet die Kapitel:

1. Definition und Epidemiologie
2. Diagnostik und Monitoring
3. Tabakentwöhnung
4. Nicht-medikamentöse Therapie
5. Medikamentöse Therapie
6. Medizinische Rehabilitation
7. Versorgungskoordination

Sie ist Teil eines späteren Gesamtdokumentes. Weitere Themen werden im Rahmen der nächsten Versionen bearbeitet und veröffentlicht.

Das vorliegende Dokument beinhaltet ein neues **Kapitel Exazerbationen**. Nach Bekanntgabe der Auflösung des ÄZQ zum 31.12.2024 konnte das Kapitel aufgrund mangelnder Ressourcen nicht mehr in gewohnter Weise mit öffentlicher Konsultation und eingebunden in das Gesamtdokument veröffentlicht werden. Um die Ergebnisse der Arbeit der Leitliniengruppe in eine zitierfähige Form zu bringen, erfolgt die Veröffentlichung als separates Dokument als Ergänzung zur 2. Auflage.

Zum Zeitpunkt der abschließenden Bearbeitung des Kapitels Exazerbationen (Stand November 2024) ist die Weiterführung des NVL-Programms in neuer Konstellation mit einer anderen Institution geplant, jedoch noch nicht abschließend geklärt. Die AWMF wird zu gegebener Zeit auf der Seite [awmf.org/fachgesellschaften/nvl-programm-von-baek-kbv-awmf](https://www.awmf.org/fachgesellschaften/nvl-programm-von-baek-kbv-awmf) über die Weiterführung des Programms informieren.

Die Kapitel der 2. Auflage [1] wurden durch die Leitliniengruppe im März 2024 auf Ihre Aktualität hin überprüft. Aktualisierungsbedarf wurde für alle Kapitel festgelegt, Aktualisierungen konnten jedoch aus o.g. Gründen nicht mehr umgesetzt werden. Die Aktualisierungen sowie die noch ausstehenden Themen sollen im neuen NVL-Programm bearbeitet werden. Die Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis zum 25. Juni 2026 gültig.

Was gibt es Neues?

Das Kapitel 8 Exazerbationen wurde neu erarbeitet und weiteres Kapitel Operative und interventionelle Verfahren ist vorbereitet. Für das Kapitel Exazerbationen wurde ein detaillierter, handlungsleitender Algorithmus erstellt, welcher sowohl das diagnostische Vorgehen als auch mögliche nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapiemaßnahmen im ambulanten Bereich beschreibt.

Übersicht noch ausstehender Themen

- Operative und interventionelle Verfahren (bereits in Vorbereitung)
- Berufsbedingte COPD*
- Palliativmedizinische Versorgung
- Komorbiditäten*
- Allgemeine Arzt-Patienten-Kommunikation

* Eine Zusammenarbeit mit der S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-006; aktuell in Erarbeitung, Stand 11/2024) bei der Erstellung dieser Kapitel wurde beschlossen.

(Stand 11/2024, Änderungen vorbehalten)

Impressum

HERAUSGEBENDE

Bundesärztekammer (BÄK)	www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	www.kbv.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf.org

sowie

- Akademie für Ethik in der Medizin e. V. (AEM)
- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V. (BAG Selbsthilfe)
- Deutsche Atemwegsliga e. V.
- Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht)
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)
- Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung e. V. (DIGAB)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.

REDAKTION UND PFLEGE

(bis 31.12.2024)

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

(bis 31.12.2024)

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-1204
E-Mail: nvl@kbv.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse (postalisch bis zum 31.12.2024) –

Das ÄZQ wird Ende 2024 seinen Betrieb einstellen. Es ist aber geplant, das NVL-Programm weiterzuführen. Anfragen und Rückmeldungen zum NVL-Programm können vorläufig an nvl@kbv.de und imwi@awmf.org gesendet werden. Sie werden dort gesammelt und sollen später von der das NVL-Programm weiterführenden Institution bearbeitet werden. Informationen zur Weiterführung sind zu gegebener Zeit unter awmf.org/fachgesellschaften/nvl-programm-von-baek-kbv-awmf zu finden.

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Bei der Ergänzung zur 2. Auflage der NVL COPD handelt es sich um die separat publizierten Kapitel Exazerbationen sowie Operative und interventionelle Verfahren. Sie wurde am 19. Dezember 2024 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis zum 25. Juni 2026 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung war bis zum 31.12.2024 das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Nach Bekanntgabe der Auflösung des ÄZQ zum 31.12.2024 war eine Einbindung der Kapitel in das Gesamtdokument nicht mehr möglich. Die Einbindung und Bearbeitung der weiteren Kapitel sollen in der Institution erfolgen, die zukünftig mit der Weiterführung des NVL-Programms betraut wird. Die AWMF wird zu gegebener Zeit auf der Seite awmf.org/fachgesellschaften/nvl-programm-von-baek-kbv-awmf über die Fortführung des Programms informieren.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie COPD wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (Evidenz und weitere Erwägungen; 2021);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen (2021);
- Leitlinienreport mit Evidenztabelle (2021);
- Kapitel 8 Exazerbationen sowie Kapitel 9 Operative und interventionelle Verfahren als Ergänzung zur 2. Auflage (das vorliegende Dokument; 2024) und Leitlinienreport zur Ergänzung zur 2. Auflage (2024);
- Patientenleitlinie (2021);
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen (2021).

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des AWMF-Leitlinien-Registers register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Ergänzung zur 2. Auflage: Kapitel 8. 2024 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101 AZQ 000516. register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003

Internet: www.awmf.org.

AUTOR*INNEN

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Dr. Elisabeth Heister Prof. Dr. Alfred Simon	Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)
Prof. Dr. Martin Schulz Dr. Eric Martin	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Prof. Dr. Harald Schäfer Prof. Dr. Klaus Dalhoff	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Dr. Michael Köhler	Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V. (BAG Selbsthilfe) / Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)
Prof. Dr. Carl-Peter Criée	Deutsche Atemwegsliga e. V.
Dr. Andreas Hellmann Dr. Thomas Hering	Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)
Prof. Dr. Michael Freitag, MPH Univ.-Prof. Dr. Daniel Kotz, PhD, MPH	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
Prof. Dr. Dennis Nowak Univ.-Prof. Dr. Thomas Kraus	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)
Prof. Dr. Hans Jürgen Heppner PD Dr. Helmut Frohnhofen	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
Dr. Katrin Knoll	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)
Prof. Dr. Andreas Neumann	Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)
Prof. Dr. Stefan Andreas	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)
Prof. Dr. Tobias J. Lange	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
Prof. Dr. Claudia Bausewein, PhD Dr. Wiebke Nehls	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
Christiane Freitag, B.A.	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
Prof. Dr. Andreas Dösch	Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)
Prof. Dr. Heinrich Worth PD Dr. Henrik Watz Dr. Andrés de Roux Prof. Dr. Wulf Pankow	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
Prof. Dr. Stephan Mühlig PD Dr. Cora Weber	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs) Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
Prof. Dr. Rembert Koczulla	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
Prof. Dr. Georg Nilius	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
Prof. Dr. Anil Batra	Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht)
Dr. Stephan Eggeling PD Dr. Stefan Welter	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)
Prof. Dr. Jan H. Storre Prof. Dr. Michael Dreher	Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung e. V. (DIGAB)
Prof. Dr. Claus Peter Heußel	Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor	
Jan Kaufmann	Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.
Prof. Dr. Thomas Ritz	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Petra Klose	Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Die Autor*innen der 2. Auflage der NVL COPD sind im Leitlinienreport (2. Auflage) gelistet [1,2].

Die Deutsche Gesellschaft für Nikotin- und Tabakforschung e.V. (DGNT) und die Deutsche PatientenLiga Atemwegserkrankungen – DPLA waren bei der Anmeldung als Beteiligte für die Leitlinien-Erstellung vorgesehen. Aufgrund ihrer Auflösung war eine Beteiligung nicht möglich.

Die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG), die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN), die Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM), die Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs), die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM) und die Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. haben an dieser NVL mitgearbeitet. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung lag die formale Zustimmung der genannten Fachgesellschaften noch nicht.

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

- Dr. Monika Nothacker, MPH; Frauke Schwier
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Sabine Schüler; Peggy Prien (bis 08/2024); Dr. Christina Brockamp; Corinna Schaefer (bis 09/2024)
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Inhaltsverzeichnis

Informationen zur aktuellen Version	3
Was gibt es Neues?	3
Übersicht noch ausstehender Themen	3
Impressum.....	4
I Einführung.....	9
II Zielsetzung.....	10
III Organisation und methodisches Vorgehen	10
8 Exazerbationen	11
8.1 Vorbemerkungen	11
8.1.1 Prävention von Exazerbationen.....	11
8.1.2 Auslöser von Exazerbationen.....	11
8.1.3 Epidemiologie.....	11
8.1.4 Einfluss auf den Krankheitsverlauf	12
8.2 Versorgung bei Exazerbation	12
8.2.1 Initiale Diagnostik	14
8.2.2 Differentialdiagnosen.....	15
8.2.3 Initialtherapie	17
8.2.4 Weiterführende Diagnostik im ambulanten Bereich.....	18
8.2.5 Weiterführende Therapie im ambulanten Bereich	20
8.2.6 Diagnostik im fachärztlichen Setting bzw. im Krankenhaus.....	22
8.2.7 Einweisung in ein Krankenhaus.....	22
8.3 Evidenzbeschreibungen	23
8.3.1 Diagnostik.....	23
8.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie der Exazerbation.....	24
8.3.3 Medikamentöse Therapie der Exazerbation	27
8.4 Versorgungskoordination.....	32
Literatur.....	34

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die Ergänzung zur 2. Auflage der NVL COPD konsentiert. Die Beteiligung von Patient*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) gewährleistet.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [3,4].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der/dem jeweiligen Betroffenen vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [5].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [3].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierte Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [4].

Empfehlungsgrade

Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen.

Tabelle 1: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen (modifiziert nach [3])

Symbol	Formulierung	Beschreibung	Empfehlungsgrad
↑↑↑	soll	Starke Positiv-Empfehlung	A
↑↑	sollte	Positiv-Empfehlung	B
↔	kann erwogen werden/kann verzichtet werden	Offene Empfehlung	0
↓↓	sollte nicht	Negativ-Empfehlung	B
↓↓↓	soll nicht	Starke Negativ-Empfehlung	A

Die in der NVL verwendete Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien beschrieben [6], an dem AWMF-Regelwerk [3].

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [5].

II Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patient*innen mit COPD. Hierzu gehören verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patient*innen gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [5].

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und die herausgebenden Organisationen der NVL COPD dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Eine Verbesserung der Diagnostik. Dies beinhaltet die möglichst frühe Diagnose der Erkrankung, eine angemessene Verlaufskontrolle aber auch die Vermeidung von Über- und Unterdiagnostik durch Verwendung angemessener Referenzwerte für die Spirometrie.
- Eine Optimierung des Therapiemanagements: insbesondere eine an die individuellen Voraussetzungen jeder Patientin oder jedes Patienten angepasste Therapie, die auch das Potenzial nicht-medikamentöser Verfahren ausschöpft sowie wichtige Aspekte wie Multimorbidität angemessen berücksichtigt.
- Eine Optimierung des Managements der Komorbiditäten, insbesondere der Umgang mit Angst und Depression, Osteoporose, Schmerz.
- Die Stärkung der Arzt-Patienten-Kommunikation mit dem Ziel, die Adhärenz zu gemeinsam vereinbarten Therapiezielen zu fördern und die vorausschauende Planung der Behandlung zu fördern.
- Die Förderung des Verständnisses von COPD als eine chronische Erkrankung, die dauerhafter Betreuung insbesondere auch palliativmedizinischer Versorgung bedarf.
- Die Förderung von Aufklärung über und Motivation zu lebensstilbezogener Anpassung: Dies betrifft körperliche Aktivität und Training sowie insbesondere die Beachtung des großen Stellenwerts der Tabakentwöhnung.

III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk [3]. Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess.

Hinter jeder Empfehlungsnummer ist vermerkt, ob die Empfehlung auf der kritischen Bewertung der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche beruht oder konsensbasiert ausgesprochen wurde (e oder k). Desweiteren ist ersichtlich, ob die Empfehlung neu formuliert („neu“), eine zuvor bestehende Empfehlung geprüft und angepasst („modifiziert“) oder sie nach Prüfung durch die Leitliniengruppe ohne Änderungen aus der vorherigen Auflage bzw. Version übernommen wurde („bestätigt“).

Die Nummerierung des Kapitel Exazerbationen, der Abbildung und Tabellen erfolgte zur leichteren Identifikation einzelner Elemente in fortlaufender Nummerierung zur 2. Auflage der NVL COPD [1].

Detaillierte Informationen zur Methodik (z. B. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Patientenbeteiligung, Auswahl und Bewertung der Evidenz, Konsensprozess, Umgang mit Interessenkonflikten) sind im Leitlinienreport der Ergänzung zur 2. Auflage [7] zu finden (abrufbar unter register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003).

8 Exazerbationen

8.1 Vorbemerkungen

Die Leitliniengruppe möchte deutlich herausstellen, dass eine Exazerbation der COPD immer als ein akutes Ereignis einzuordnen und von einer langsam progredienten Verschlechterung der COPD abzugrenzen ist.

Zur Definition, zu Schweregraden sowie Differentialdiagnosen einer Exazerbation siehe [Kapitel 1.1.2 Definition der Exazerbation](#). Zur strukturierten Erfassung von Exazerbationen siehe [Kapitel 2.7.1 Erfassung von Exazerbationen](#). Die Leitliniengruppe plant für Version 3 der NVL COPD eine Überarbeitung und Aktualisierung der bisher formulierten Definition.

Hinweis: Exazerbation ohne bisher diagnostizierte COPD

An die Diagnose einer COPD ist zu denken, wenn Patient*innen ohne diese Diagnose, jedoch mit dem Beschwerdebild einer Exazerbation vorstellig werden.

8.1.1 Prävention von Exazerbationen

Die Leitliniengruppe betont das mögliche Potenzial der verschiedenen Therapieoptionen bei stabiler COPD. Sie geht davon aus, dass die [Tabakentwöhnung](#) sowie nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie regelmäßiges [körperliches Training](#), [Atemphysiotherapie](#), [strukturierte Schulungen](#) und [Selbstmanagement](#) einen positiven Effekt auf zukünftige Exazerbationsereignisse haben. Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie zugunsten einer Reduktion von Exazerbationen sind in den Evidenzbeschreibungen zu [Kapitel 5](#) aufgezeigt. Die rechte Seite der [Abbildung 4: Medikamentöse Langzeitbehandlung](#) stellt medikamentöse Therapieoptionen bei Patient*innen dar, welche vermehrt Exazerbationen in der Anamnese oder im Krankheitsverlauf erlebt haben.

8.1.2 Auslöser von Exazerbationen

Exazerbationen beeinträchtigen die Lebensqualität der Menschen mit COPD und können durch eine Reihe von Faktoren ausgelöst werden [8,9]. Häufige Auslöser sind beispielsweise:

- Bakterielle oder virale Infektionen,
- Luftverschmutzung, (passive) Rauchbelastung,
- Witterung/Klima (z. B. saisonal: Winterwetter),
- nicht mikrobielle Entzündungsprozesse, bspw. Eosinophilie.

Grundlage

Diese Aufzählung stellt einen Expert*innenkonsens dar und beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Zudem wurde selektiv eingebrachte Literatur genutzt [8,9]. Die Auslöser sind beispielhaft ausgewählt und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

8.1.3 Epidemiologie

Grundlage

Die Aussagen zur Häufigkeit von Exazerbationen beruhen auf einer gezielten Suche nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Berücksichtigt wurden dabei die Ergebnisse großer bevölkerungsbezogener Studien und Auswertungen von Versorgungsdaten.

Evidenzbeschreibung

Auswertungen des Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) von bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (GKV-Versicherte; Alter ≥ 40 Jahre) aus den Jahren 2009 bis 2017 stellten die Häufigkeit dokumentierter ICD-10-Diagnosecodes für COPD auf Ebene der Viersteller dar. Etwa 8% bis 9% der Diagnosesubcodes in allen Jahren machten COPD mit akuter Exazerbation aus (J44.1). [10]

In einer Publikation des Cosyconet (German COPD and Systemic Consequences - Comorbidities Network) [11] wurde zu Beginn der multizentrischen nationalen Kohortenstudie bei 2 741 Teilnehmenden mit allen Schweregraden der COPD ein Auftreten von $1,3 \pm 2,6$ stattgehabten Exazerbationen in den letzten 12 Monaten errechnet.

Die longitudinale Beobachtungsstudie DACCORD (Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren: COPD-Register in Deutschland) [12] untersuchte das Auftreten und die Häufigkeit von COPD-Exazerbationen unter Alltagsbedingungen. Insgesamt wurden 6 122 Patient*innen eingeschlossen, von denen 3 137 (51,2%) den 2-Jahres-Besuch abschlossen. Im Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss (Baseline) hatten 25,7% der Teilnehmenden eine Exazerbation, 26,2% und 23,2% gaben dann eine Exazerbation im Jahr 1 bzw. im Jahr 2 an. Wurden die Ergebnisse nach Exazerbationen während des Baseline-Zeitraums ausgewertet (ja vs. nein), erlebte die Mehrheit der Teilnehmenden, die in den 6 Monaten vor Studieneinschluss keine Exazerbation hatten, auch im Jahr 1 oder im Jahr 2 keine Exazerbation (51,6% der Gesamtpopulation). 327 Teilnehmende (10,4% der Gesamtpopulation), bei denen es während des 6-monatigen Baseline-Zeitraums zu einer Exazerbation kam, erlebten im Jahr 1 oder 2 keine Exazerbation. 132 Studienteilnehmende, welche im ersten Jahr zwei Exazerbationen erlitten, erlebten im zweiten Jahr mit gleicher Wahrscheinlichkeit entweder null; eins oder zwei Exazerbationen, wobei der Phänotyp der "häufigen Exazerbatoren" nur einen sehr kleinen Teil der DACCORD-Population ausmachte (n = 50; 1,6% der Gesamtpopulation). [12]

Die bundesweiten Daten zur Qualitätszielerreichung des DMP COPD 2022 [13] zeigen für den Punkt „Niedriger Anteil an Teilnehmer*innen mit Exazerbation“, dass der Zielwert von $\leq 20\%$ im Jahr 2022 erreicht werden konnte. Es wurde ein durchschnittlicher Wert von 5,0% bei insgesamt n = 634 313 Teilnehmenden beschrieben. [13]

8.1.4 Einfluss auf den Krankheitsverlauf

Die Leitliniengruppe beschreibt auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen den potenziell ungünstigen Einfluss von Exazerbationen auf den allgemeinen Krankheitsverlauf (z. B.: erhöhte Mortalität). Weitere Komorbiditäten, wie KHK oder chronische Herzinsuffizienz, können die Sterblichkeit zusätzlich erhöhen. Zudem verlängern andere bestehende Erkrankungen wie Depression, Angststörungen oder Osteoporose (weitere Beispiele siehe [Tabelle 8: Häufige Komorbiditäten](#)) möglicherweise die Erholungszeit nach einer Exazerbation noch einmal deutlich. Andererseits können häufige Exazerbationen aber auch die Entstehung psychischer Krankheiten fördern. Ziel ist es daher, die zur Verfügung stehenden verschiedenen Therapieoptionen bestmöglich einzusetzen und deren Wirksamkeit regelmäßig zu evaluieren und ggf. zu optimieren, um die Anzahl potenzieller Exazerbationen zu reduzieren.

8.2 Versorgung bei Exazerbation

Empfehlung

8-1 | e | neu 2024

Patient*innen mit COPD und Verdacht auf eine Exazerbation sollen entsprechend dem Algorithmus in Abbildung 5 behandelt werden.



Rationale

Die Rationale für die im Algorithmus empfohlenen Therapiemaßnahmen finden sich in den einzelnen Abschnitten dieses Kapitels.

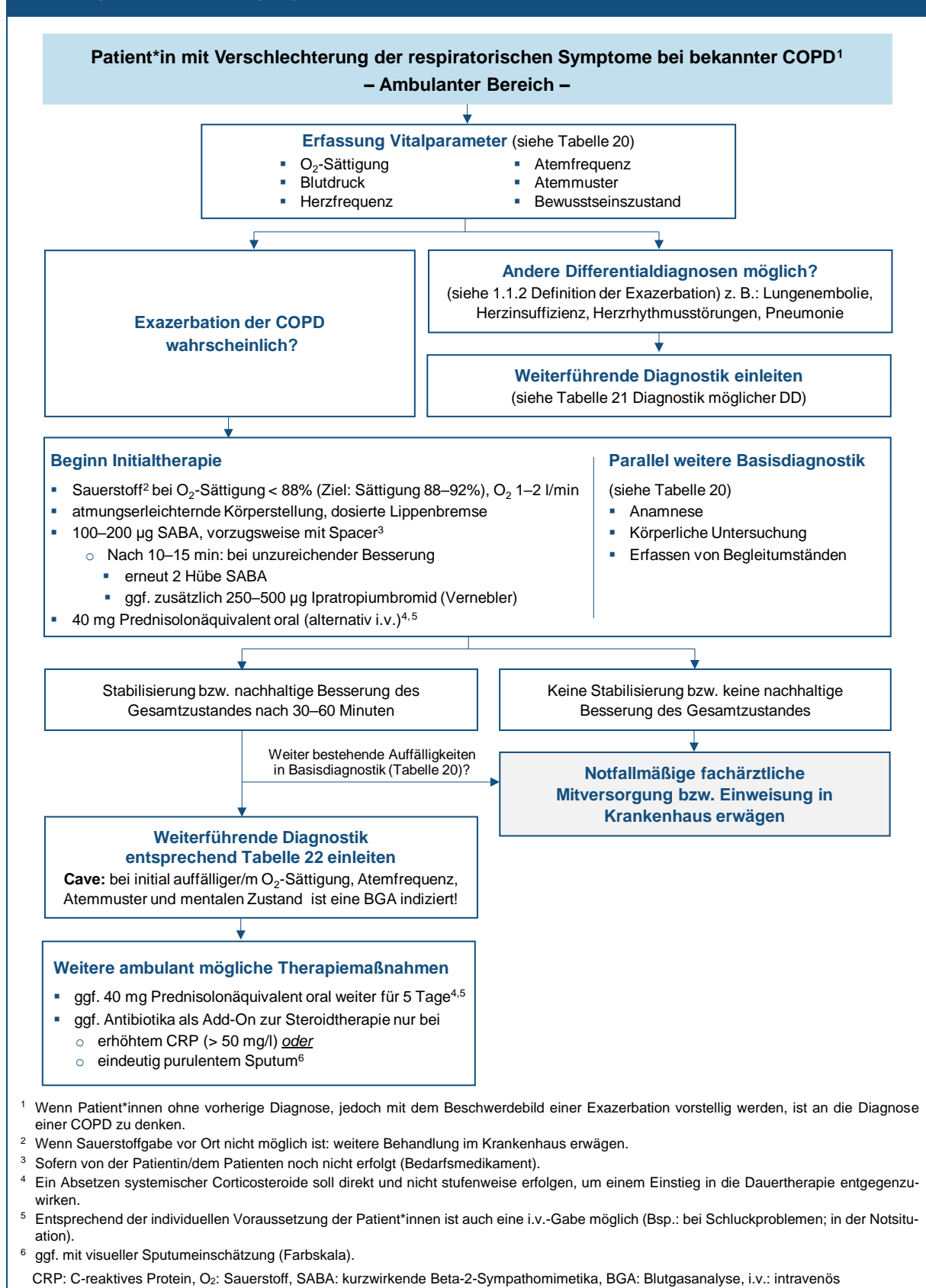
Empfehlungsgrundlage

Die Abläufe zur Versorgung der Exazerbation bei Patient*innen mit COPD beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in den systematischen Recherchen identifizierten Evidenz. Zu folgenden Aspekten wurden systematische Recherchen durchgeführt: Atemphysiotherapie (u. a. Selbsthilfetechniken); D-Dimer-Testung bei Patient*innen mit Exazerbation der COPD zur differentialdiagnostischen Erkennung einer Lungenembolie (diagnostische Genauigkeit); Einsatz von CRP, Sputum oder Procalcitonin in der Therapiesteuerung einer antibiotischen Behandlung; Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden in der Akutversorgung.

Evidenzbeschreibung

Die Evidenz für einzelne Interventionen ist in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Abbildung 5: Initiale Versorgung einer Exazerbation in der Arztpraxis



8.2.1 Initiale Diagnostik

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht sich auf Basis guter klinischer Praxis für die Erfassung der Vitalparameter sowie des Bewusstseinszustands und des Atemmusters im ersten Schritt des Algorithmus (Abbildung 5) aus, um eine direkte schnelle Ersteinschätzung der Aktusituation vornehmen zu können. Die Erfassung dieser Parameter bedarf keiner speziellen Praxisausstattung, ist daher in jedem ambulanten Setting gut umzusetzen, und kann mögliche Hinweise für eine eventuell notwendige Blutgasanalyse (BGA) und damit ggf. weiterführende Behandlung geben. Tabelle 20 gibt einen Überblick der Basisdiagnostik und beschreibt mögliche weiterführende Erwägungen zur Überweisung zum/zur Spezialfacharzt/ärztin bzw. zur Einweisung in ein Krankenhaus.

Tabelle 20: Basisdiagnostik

Basisdiagnostik	Überweisung zu Spezialfachärzt*innen bzw. Einweisung in Krankenhaus erwägen
O ₂ -Sättigung	< 88%
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistierender Hypertonus trotz Initialtherapie ≥ 180 – 200 mmHG systolisch ▪ Hypotonie
Herzfrequenz	≥ 140/min
Atemfrequenz	≥ 25/min
Atemmuster	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schnelle, flache Atmung ▪ Zu langsam/unregelmäßig
Bewusstseinszustand	beeinträchtigt
Zahl der stattgehabten Exazerbationen in den letzten 6 Monaten? (siehe Erfassung von Exazerbationen)	Rezidive in kurzer Zeit
Schwere der Symptomatik allgemein: Husten, Atemnot, Auswurf (siehe strukturierte Symptomerfassung)	Deutliche Verschlechterung; insbesondere Ruhedyspnoe
Vormedikation	Deutliche Intensivierung der medikamentösen Therapie ohne deutliche Besserung der Symptomatik
Auskultation	klinisch: aufgehobenes Atemgeräusch, seitendifferente Atemgeräusche, ohрнаe Rasselgeräusche
Relevante Kreisläufeinschränkungen	Ja
Relevante Thoraxschmerzen	Ja
Weitere Hinweise für klinische Instabilität: z. B. Somnolenz	Ja
Relevante Komorbiditäten (z. B.: Diabetes, kognitive Einschränkungen)?	Ja
Sichere Möglichkeit der zeitnahen Kontrolle/Wiedervorstellung?	Nein

Grundlage

Expert*innenkonsens auf Basis klinischer Erfahrungen.

8.2.2 Differentialdiagnosen

Rationale

Nachgeschaltet wird an zweiter Stelle im Algorithmus (Abbildung 5) die Entscheidung zwischen der Verdachtsdiagnose einer Exazerbation oder einer anderen möglichen Differentialdiagnose getroffen. Auch diesen Schritt spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert aus. Beispielhaft werden einige Differentialdiagnosen im entsprechenden Kasten dargestellt (siehe auch Kapitel 1.1.2 *Definition der Exazerbation*). Um bei klinischen Anzeichen für eine andere mögliche Diagnose direkt die weiterführende Diagnostik einleiten zu können, hat die Leitliniengruppe Tabelle 21 entworfen. Weiterführende detaillierte Informationen siehe jeweilige Leitlinie.

Tabelle 21: Diagnostik möglicher Differentialdiagnosen

Differentialdiagnose	Weiteres diagnostisches Vorgehen
<p>Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ambulant erworben ▪ nosokomial 	<p>S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-020) [14]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei klinischer Verdachtsdiagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie: wenn möglich immer Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen, ▪ Thoraxsonographie bei ausreichender Qualifikation des Untersuchenden. <p>S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-013) [15]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Röntgenuntersuchung des Thorax im Stehen in zwei Ebenen in Hartstrahltechnik in Inspiration, ggf. weitere bildgebende Verfahren (Thorax-Sonographie, -CT), ▪ bakteriologische/virologische Diagnostik (bronchoskopisch/nicht-bronchoskopisch)
Pneumothorax	<p>S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und postinterventionellem Pneumothorax (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/010-007):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale Diagnosesstellung des Pneumothorax: p.a.- Röntgenaufnahme des Thorax im Stehen in Inspiration, ▪ alternativ zum Röntgen-Thorax bei ausreichender Qualifikation des Untersuchers: ggf. Ultraschalluntersuchung (insbesondere postinterventionell), ▪ nur bei unklaren Befunden, komplizierenden Konstellationen oder Verdacht auf sekundären Spontanpneumothorax: CT-Thorax
<p>Akutes Koronarsyndrom/Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen/Lungenödem</p>	<p>S3-Leitlinie Brustschmerz – DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023) [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Wahrscheinlichkeit für KHK mittels Marburger HerzScore (MHS) ermitteln und ärztliche klinische Einschätzung einbeziehen ▪ Bei mittlerer oder hoher Wahrscheinlichkeit einer KHK: Wahrscheinlichkeit eines Akuten Koronarsyndroms (ACS) einschätzen¹ ▪ Ruhe-EKG <p>Ein Troponin Point-of-Care-Test ersetzt nicht die klinische Einschätzung und reicht nicht zum Ausschluss eines ACS. Er sollte deshalb nicht routinemäßig in der primärärztlichen Versorgung durchgeführt werden.</p> <p>NVL Chronische Herzinsuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006) [17]: Bei klinischen Anzeichen für eine Herzinsuffizienz zunächst</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Labordiagnostik: BNP/NT-proBNP und ▪ 12-Kanal-EKG. <p>Bei weiter bestehender Verdachtsdiagnose einer Herzinsuffizienz wird weiterführend empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Echokardiographie
Herzrhythmusstörungen, z. B. neu aufgetretenes Vorhofflimmern	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EKG

Differentialdiag-nose	Weiteres diagnostisches Vorgehen
Rechtsherzinsuffizienz	NVL Chronische Herzinsuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006) [17]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe oben: linksventrikuläres Versagen/Lungenödem
Lungenembolie	S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002) [18] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen mit Lungenembolieverdacht: zunächst Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (z. B. Wells-Score, revidierter Geneva Score) ▪ D-Dimer-Test nur, wenn eine niedrige bzw. mittlere klinische Wahrscheinlichkeit vorliegt ▪ Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit: Bildgebung (z. B.: mittels computertomografischer Pulmonalisangiografie; Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lunge; bei Kontraindikationen oder Nicht-Verfügbarkeit: MR-Angiografie/ MR-Perfusion)
Lungenkarzinom	S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms – Living Guideline (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL) [19] <ul style="list-style-type: none"> ▪ initiales radiologisches Verfahren: Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) ▪ bei absehbarer Therapieoption: CT-Untersuchung der Thoraxorgane ▪ weiterführende Diagnostik z. B. mittels MRT, PET, Thoraxsonographie, Bronchoskopie, Lungenperfusionsszintigraphie, Knochenszintigraphie
Obstruktion der oberen Atemwege, z. B. durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larynxödem ▪ Larynxkarzinom ▪ Schwellung der Zunge ▪ Struma ▪ Vocal Cord Dysfunction (VCD) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auskultation ▪ Inspektion ▪ Laryngoskopie
Pleuraerguss	<ul style="list-style-type: none"> ▪ thorakaler Ultraschall, Röntgen-Thorax, CT-Thorax ▪ Weiterführend: Ursache für Pleuraerguss identifizieren (z. B.: Pneumonie, Malignom, Lungenembolie, Herzinsuffizienz)
wiederkehrende Aspirationen	S1 -Leitlinie Neurogene Dysphagien (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-111) [20] <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Schluckuntersuchung und/oder instrumentelle Diagnostik (z. B.: FEES; VFSS)

¹ Folgende Kriterien sprechen für ein ACS:

- in der Vorgeschichte bekannt: KHK/Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und/oder Diabetes mellitus;
- Schmerz vergleichbar zu früherer Angina; Veränderung des Schmerzes über die vorangegangenen 24h; Druckgefühl in der Brust; Ausstrahlung linker Arm;
- Patientin/Patient ist: kaltschweißig, blass, „gefällt Ihnen nicht“ und/oder ist anders als sonst;
- Hausärztin/Hausarzt vermutet schwerwiegende Ursache;
- Systolischer RR < 100 mmHG, Tachykardie (> 120/min), Luftnot, Tachypnoe und/oder Rasselgeräusche;

Folgende Kriterien sprechen gegen ein ACS:

- Atemabhängiger Schmerz und/oder pleuritische Schmerz

(modifiziert nach [16])

Grundlage

Die weiterführenden diagnostischen Maßnahmen zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen wurden aus bestehenden AWMF-Leitlinien übernommen. In den Fällen, in denen keine AWMF-Leitlinie zum Thema vorlag, wurde das weitere diagnostische Vorgehen auf Basis eines Expert*innenkonsens formuliert.

Hinweis

Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle insbesondere auf die Abgrenzung zwischen Pneumonie und Exazerbation hinweisen. Ebenso gibt sie den Hinweis, dass bei infektgetriggerten Exazerbationen die zusätzliche Diagnose einer Bronchiektasie zu bedenken ist.

8.2.3 Initialtherapie

Die Initialtherapie bei Exazerbation ist in Abbildung 5 aufgeführt.

Hinweis: Selbsthilfemaßnahmen

Inhalte der initialen Therapie (Abbildung 5) werden in strukturierten Patientenschulungen auch als mögliche Selbsthilfemaßnahmen vermittelt.

8.2.3.1 Sauerstoff

Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Sauerstoffgabe an erster Stelle der Initialtherapie, wenn die Indikation hierfür gegeben ist. Sie formuliert konsensbasiert eine Zielsättigung von 88 – 92% analog der S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen [21] und empfiehlt diese Maßnahme dementsprechend bei einer Sauerstoffsättigung von < 88%. Wenn eine Sauerstoffgabe ambulant nicht möglich ist, empfiehlt die Leitliniengruppe zudem eine weiterführende Behandlung im Krankenhaus zu erwägen.

8.2.3.2 Selbsthilfetechniken (atmungs erleichternde Körperstellung, dosierte Lippenbremse)

Rationale

Auch wenn die Aussagesicherheit der systematisch identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit von Selbsthilfetechniken (wie atmungs erleichternde Körperstellung oder dosierte Lippenbremse) als sehr niedrig eingeschätzt wird (siehe Kapitel 4.2 Atemphysiotherapie), spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung 4-6 aus und bildet diese zudem in Abbildung 5 ab. Aus Sicht der Leitliniengruppe haben Selbsthilfetechniken bei Atemnot einen besonderen Stellenwert, der eine starke Empfehlung rechtfertigt. Dies gilt insbesondere für das Selbstmanagement bei Notsituationen. Atemnot kann von Patient*innen mit COPD als sehr bedrohlich empfunden werden. Zudem ist häufig nicht sofort ärztliche Hilfe verfügbar, sodass die Patient*innen darauf angewiesen sind, zumindest vorübergehend auf eigene Kompetenzen des Notfallmanagements zurückzugreifen. Diese gelernt zu haben, kann erfahrungsgemäß die Sicherheit in Notfallsituationen stärken und Angst reduzieren. Gleichzeitig sieht die Leitliniengruppe keine Hinweise auf unerwünschte Folgen. Deshalb spricht sie eine starke Empfehlung aus und weist darauf hin, dass diese Techniken in unterschiedlichen Settings vermittelt werden können und sollen.

8.2.3.3 SABA/Ipratropiumbromid

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Wirksamkeit von SABA und Ipratropiumbromid in der Akutsituation als sehr niedrig ein. Sie nehmen diese dennoch als niederschwellige Therapieoptionen in den Algorithmus auf, da sich in den identifizierten Daten insbesondere das Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffe eher gering darstellt. Wenn die Beschwerden es zulassen, werden SABA und Ipratropiumbromid vor der Gabe systemischer Corticosteroide empfohlen. Die in Abbildung 5 dargestellte Dosierung und Häufigkeit dieser Therapieoptionen entspricht einem Expert*innenkonsens.

8.2.3.4 Prednisolonäquivalent

Rationale

Je nach Schwere der Exazerbation empfiehlt die Leitliniengruppe einen entsprechend schnellen Einsatz systemischer Corticosteroide. Sie bewertet die Aussagesicherheit für den Behandlungserfolg in der Akutsituation als hoch und für die schnelle Reduktion der Atemnot als moderat im Vergleich zu keiner Therapie.

Die Überlegenheit einer Applikationsform (i.v. oder oral) zeigt sich in den identifizierten Daten bei insgesamt moderater Aussagesicherheit nicht eindeutig. Die Leitliniengruppe spricht sich auf Basis ihrer klinischen Erfahrung dafür aus, vorrangig die orale Applikationsform zu empfehlen; entsprechend der individuellen Voraussetzung der Patient*innen ist aber auch eine i.v.-Gabe möglich; beispielsweise bei Schluckproblemen oder in der Notfallsituation.

Die empfehlende Dosierung von 40 mg Prednisolon basiert sowohl auf einer in der recherchierten Evidenz eingeschlossenen Primärstudie mit höchster Gewichtung in der Metaanalyse, als auch der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Sie sieht ein Versorgungsproblem (zu hohe Dosierungen) bei der Gabe von Prednisolon in der Akutsituation. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist die Gabe von 40 mg Prednisolon ausreichend – eine höhere Dosierung erzielt keinen zusätzlichen Nutzen. Zudem können mögliche Nebenwirkungen durch eine niedrigere Corticosteroidgabe reduziert werden.

8.2.3.5 Überweisung/Einweisung

Zeigt sich 30-60 Minuten nach der initialen Versorgung der akuten Symptomatik keine nachhaltige Besserung, empfiehlt die Leitliniengruppe (siehe Abbildung 5) die Überweisung zu pneumologischen Fachärzt*innen bzw. die Erwägung einer Einweisung in das Krankenhaus. Dies gilt auch, wenn sich der Zustand zwar stabilisiert hat, bei den in der Basisdiagnostik (Tabelle 20) erfassten Parametern jedoch weiterhin Auffälligkeiten bestehen.


8.2.4 Weiterführende Diagnostik im ambulanten Bereich

Auch bei der initialen Verdachtsdiagnose einer Exazerbation empfiehlt die Leitliniengruppe in Tabelle 22 konsensbasiert – und wenn ambulant verfügbar – die Einleitung der weiterführenden Diagnostik, um die wichtigsten Differentialdiagnosen der Exazerbation frühzeitig ausschließen bzw. geeignete Therapiemaßnahmen zeitnah einleiten zu können.

Tabelle 22: Weiterführende Diagnostik im ambulanten Bereich

Diagnostik (entsprechend Verfügbarkeit)	Befund	Konsequenz
Blutgasanalyse (BGA) (siehe Empfehlung 8-2)	Respiratorische Insuffizienz	Einweisung in Krankenhaus
Klinische Einschätzung (klinische Zeichen für Lungenembolie oder Wells-Score) <i>und/oder</i> D-Dimere	erhöht	Differentialdiagnostik: Lungenembolie
CRP als Point-of-Care-Test, ggf. laboranalytisch	erhöht	ggf. Antibiotika
BNP/NT-proBNP als Point-of-Care-Test	erhöht	Differentialdiagnostik: akute dekompensierte Herzinsuffizienz
Spirometrie	bei Durchführbarkeit zur Verlaufsbeobachtung	Mögliche Differentialdiagnosen beachten
Röntgen-Thorax	pathologische Auffälligkeiten jenseits der indirekten COPD-Zeichen	ggf. Überweisung

8.2.4.1 Blutgasanalyse (ambulanter Bereich)

Empfehlung	
<p>8-2 k neu 2024</p> <p>Wenn bei Patient*innen mit COPD unter Raumluft oder gleichbleibender Flussrate einer vorbestehenden Langzeit-Sauerstofftherapie die O₂-Sättigung < 90% beträgt, soll eine Blutgasanalyse durchgeführt werden.</p>	


Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung zugunsten der Durchführung einer arteriellen oder kapillären BGA bei Patient*innen mit stabiler COPD aus, wenn sich die Sauerstoffsättigung in Kenntnis zu den Vorbefunden deutlich erniedrigt hat. Bei Patient*innen mit ansonsten stabiler COPD kann ein eindeutiger Abfall der O₂-Sättigung < 90% unter Raumluft oder gleichbleibender Flussrate einer vorbestehenden Langzeit-

Sauerstofftherapie auf eine weitere Verschlechterung der Lungenventilation hindeuten und bedarf der weiterführenden diagnostischen Abklärung und ggf. resultierender Anpassung der Therapie. Die Blutgasanalyse kann dabei je nach Verfügbarkeit im ambulanten Bereich oder ggf. im Krankenhaus durchgeführt werden.

Informationen zu Empfehlung 8-2

Die konsensbasierte Empfehlung 8-2 bezieht sich auf Patient*innen mit stabiler COPD und wurde ursprünglich neu für das **Kapitel 2 Diagnostik und Monitoring** formuliert. Aufgrund der Schließung des ÄZQ zum 31.12.2024 und der dadurch begrenzten Ressourcen, konnte dieses Kapitel nicht wie geplant bearbeitet werden. Um die Empfehlung 8-2 zum jetzigen Zeitpunkt dennoch implementieren zu können, wird sie in das Kapitel 8 Exazerbationen aufgenommen. Für die nächste Version der NVL COPD ist dann die ordentliche Darstellung in Kapitel 2 geplant.

Empfehlung	
<p>8-3 k neu 2024</p> <p>Bei Patient*innen mit COPD und klinischen Hinweisen auf eine ventilatorische Insuffizienz soll wie in Empfehlung 8-2 eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt werden.</p>	

Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Durchführung einer arteriellen oder kapillären Blutgasanalyse (BGA) zur Erkennung einer ventilatorischen Insuffizienz im ambulanten Bereich bei allen Patient*innen mit akuter Exazerbation der COPD, auch wenn diese Untersuchung nicht flächendeckend zur Verfügung steht. Für die Vitalparameter O₂-Sättigung, Atemfrequenz, Atemmuster und mentaler Zustand sieht sie bei auffälligen Werten eine weiterführende Diagnostik mittels BGA als notwendig an. Entsprechend der Verfügbarkeit kann die BGA bereits in der Hausarztpraxis durchgeführt werden; ansonsten weiterführend durch einen Facharzt bzw. eine Fachärztin oder im Krankenhaus. Die Leitliniengruppe betont mit der Formulierung dieser konsensbasierten Empfehlung die Relevanz der BGA.

8.2.4.2 D-Dimere

Aufgrund der ähnlichen Symptomatik bei Verdacht auf eine Exazerbation möchte die Leitliniengruppe auf die mögliche Differentialdiagnose einer Lungenembolie hinweisen. Insbesondere, wenn eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie besteht, sieht sie einen Nutzen für eine Bildgebung (z. B. mittels computertomografischer Pulmonalisangiografie oder Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lunge; siehe Tabelle 21).

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur diagnostischen Genauigkeit des D-Dimer-Tests für die Diagnose einer Lungenembolie bei Patient*innen mit exazerbierter COPD jedoch als insgesamt niedrig ein. Auch eine Überdiagnostik mittels D-Dimer-Testung ist möglichst zu vermeiden. Daher wird die Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie an dieser Stelle ebenso dargestellt. Der D-Dimer-Test kann im ambulanten Bereich vom Hausarzt oder der Hausärztin indiziert und von der Fachärztin oder vom Facharzt durchgeführt werden.

In Tabelle 23 werden die Kriterien für die Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie dargestellt:

Tabelle 23: Klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie (modifiziert nach [18])

Kriterien analog Wells-Score	Punktwert
Klinische Zeichen für eine tiefe Beinvenenthrombose	1
Andere Diagnosen sind unwahrscheinlich	1
Herzfrequenz > 100/min	1
Immobilisation > 3 Tage oder chirurgischer Eingriff vor weniger als 4 Wochen	1
Frühere Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose	1
Hämoptyse	1
Neoplasie (in den letzten 6 Monaten behandelt oder Tumor-Palliativtherapie)	1

Die S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie [18] geht bei ≥ 2 Punkten von einer hohen Wahrscheinlichkeit, bei 0-1 Punkten von einer niedrigen Wahrscheinlichkeit (vereinfachter Score) für eine Lungenembolie aus. Für detaillierte Informationen zur Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit: siehe register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002.

8.2.4.3 CRP, BNP, Procalcitonin

C-reaktives Protein (CRP)

Die Leitliniengruppe sieht einen möglichen Einfluss beim Einsatz des CRP (Point-of-Care-Tests; POCT) auf die Therapiesteuerung:

- Wenn das CRP stark erhöht ist, wird dies weitere Untersuchungen nach sich ziehen (z. B. Röntgen-Thorax).
- Ein niedriges CRP und eine gute Sauerstoffsättigung werden als Basis für eine ambulante Weiterbehandlung vorgeschlagen.

Versorgungssituation: Im hausärztlichen Bereich ist der CRP-POCT ggf. verfügbar; bei den niedergelassenen Pneumolog*innen ist dieser flächendeckend einsatzbereit.

B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP/NT-proBNP)

Die Messung des BNP eignet sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe nicht für die Therapiesteuerung. Ein Stellenwert besteht im Rahmen der weiterführenden differentialdiagnostischen Abklärung. Eine Erhöhung kann beispielsweise auf eine Lungenembolie oder dekompensierte Herzinsuffizienz hinweisen.

Die Erfassung des BNP kann auch per POCT durchgeführt werden. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe diese weiterführende diagnostische Maßnahme im ambulanten Setting – auch wenn diese ggf. nicht überall verfügbar sei. Sie weist zudem darauf hin, dass die gemessenen BNP-Werte abhängig von der jeweiligen Lokalisation der Insuffizienz sind (Rechts- oder Linksherzinsuffizienz) und dementsprechend die Schwellenwerte unterschiedlich ausfallen bzw. interpretiert werden müssen.

Procalcitonin

Die Messung von Procalcitonin zur Therapiesteuerung wird im ambulanten Setting als eher problematisch eingestuft, da dieses nicht überall verfügbar sei.

8.2.4.4 Visuelle Sputumeinschätzung (Farbskala)

Eine Farbskala für die Einschätzung des Sputums kann nach Einschätzung der Leitliniengruppe genutzt werden (siehe 1.3.3.3 Antibiotika).

8.2.5 Weiterführende Therapie im ambulanten Bereich

8.2.5.1 Corticosteroide

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Dauer der Behandlung mit einem Prednisolonäquivalent in der ambulanten Therapie der Exazerbation als insgesamt moderat für die Endpunkte Behandlungserfolg und Dauer des Krankenhausaufenthalts ein und empfiehlt bei Bedarf einen Zeitraum von fünf Tagen.

Auch empfiehlt sie für die weiterführende ambulante Behandlung weiterhin eine Dosierung von 40 mg Prednisolon. Eine höhere Dosierung erzielt nach Einschätzung der Leitliniengruppe keinen zusätzlichen Nutzen. Zudem können mögliche Nebenwirkungen durch eine niedrigere Corticosteroidgabe reduziert werden. Ein Absetzen systemischer Corticosteroide soll direkt und nicht stufenweise erfolgen, um einem Einstieg in die Dauertherapie entgegenzuwirken.

Siehe auch Ausführungen im Abschnitt [8.2.3 Initialtherapie](#).

8.2.5.2 Antibiotika

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit von Antibiotika bei akut exazerbierter COPD (AECOPD) im ambulanten Setting als niedrig ein. Die Aussagesicherheit der Daten zu CRP und Sputum für die Therapiesteuerung werden insgesamt als niedrig bis sehr niedrig eingeschätzt. Die Leitliniengruppe spricht sich vor dem Hintergrund der schwachen Datenlage und dem Aspekt des antibiotic Stewardship für eine eingeschränkte Indikation für die Gabe von Antibiotika aus, und zwar als Add-on zu einer Steroidtherapie nur bei

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

Eine Farbskala für die Einschätzung des Sputums kann nach Einschätzung der Leitliniengruppe ggf. genutzt werden, hier liegen jedoch ebenso keine belastbaren Daten für die Therapiesteuerung vor. Eine antibiotische Behandlung bei geringen CRP-Werten (< 20 mg/l) ist nicht indiziert, wenn nicht weitere dringliche Gründe dafür vorliegen.

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass viele Exazerbationen auch virusbedingt sind, so dass eine Antibiotikagabe in diesen Fällen keinen zusätzlichen Nutzen darstellt.

Weiterführende Informationen: Antimikrobielle Therapie der AECOPD

Die hier dargestellte Übersicht zur antimikrobiellen Therapie basiert auf einem Expert*innenkonsens. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und bedarf immer der individuellen Einschätzung der klinischen Situation.

- **Indikation** (kritisch stellen):
 - ambulant: purulentes Sputum bei mittelschwerer/schwerer COPD, ggf. Entscheidung nach CRP-POCT
 - stationär: purulentes Sputum
 - ICU: ggf. individuelle Entscheidung auch ohne Sputum, da Material oft nicht verfügbar
- **Erreger:** Hämophilus influenzae, Pneumokokken, Moraxella catarrhalis; bei schwerer COPD +/- Bronchiektasen bzw. Vortherapien auch Pseudomonas u. a. MRE
- **Differentialdiagnosen:** virale Exazerbation, Pneumonie, Bronchiektasie
- **Antibiotika:**
 - ambulant: Amoxicillin; Amoxicillin/Clavulansäure; Doxycyclin; Makrolide*
 - stationär: Amoxicillin; Amoxicillin/Clavulansäure; Doxycyclin; Levofloxacin**; Moxifloxacin**
 - ICU: Amoxicillin/Clavulansäure oder Cephalosporin 3^o i.v.; Levofloxacin**, Moxifloxacin**
 - V. a. MRE: individuelle Entscheidung

*cave Interaktionen und QT-Verlängerung; **Anwendung nur, wenn keine gleichwertige Alternative vorhanden (siehe Fachinformation).

- **Applikation:** p.o., wenn möglich
- **Therapiedauer:** 5 (-7) Tage
- **Resistenzen:**
 - Makrolide: Hämophilus
 - Amoxicillin: Hämophilus mit Betalaktamasebildung (5-20%)
 - MRE: bei Pseudomonas und anderen multiresistenten Erregern sind lokale Resistenzmuster und Vortherapien zu berücksichtigen.

8.2.5.3 Opioide

Die Leitliniengruppe sieht keinen primären Stellenwert für den Einsatz von Opioiden bei Exazerbationen. In einigen Fällen sieht sie jedoch eine mögliche Indikation, z. B. bei der Notwendigkeit einer Beatmung (invasiv/nichtinvasiv) oder bei dauerhaft starkem Husten. Potenzielle Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression) sind zu beachten.

8.2.6 Diagnostik im fachärztlichen Setting bzw. im Krankenhaus

Übersicht: weiterführende Diagnostik

- BGA (immer bei stationärer Aufnahme),
- ggf. weitere Laborparameter, wenn noch nicht ambulant erfolgt: CRP, D-Dimere, BNP/NT pro-BNP, Sputumdiagnostik,
- Rö-Thorax; CT-Thorax bei unklaren Befunden (nachgeordnet),
- ggf. EKG/ Echokardiografie.

Die weitergehende Diagnostik im Krankenhaus dient hauptsächlich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, aber auch dem Erkennen von Pneumonien als Ursache für die Exazerbation der COPD.

8.2.6.1 Blutgasanalyse (stationärer Bereich)

Empfehlung

8-4 | k | neu 2024

Bei allen Patient*innen mit COPD und Verdacht auf eine Exazerbation soll bei stationärer Aufnahme eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt werden.



Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Durchführung einer arteriellen oder kapillären Blutgasanalyse zur Erkennung einer respiratorischen Insuffizienz im stationären Bereich immer bei allen Patient*innen mit akuter Exazerbation der COPD, auch wenn diese bei Aufnahme keine Hypoxämie zeigen. Sie betont mit der Formulierung einer starken Empfehlung die klinische Relevanz der BGA und schließt sich konsensbasiert den Empfehlungen der S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen [21] und der NICE 2018 [22] an.

8.2.6.2 Weitere Laborparameter

Rationale

Wenn ambulant noch nicht erfolgt, spricht sich die Leitliniengruppe für die Bestimmung von CRP, D-Dimeren, ggf. BNP/NT pro-BNP, und die Durchführung einer Sputumdiagnostik nach der Aufnahme ins Krankenhaus aus. Weitere Details zu den hier dargestellten Laborparametern siehe Kapitel 1.2.4 Weiterführende Diagnostik im ambulanten Bereich.

8.2.6.3 Apparative Diagnostik

Rationale

Röntgen-Thorax / Computertomografie

Für die differentialdiagnostische Abklärung empfiehlt die Leitliniengruppe auf Basis eines Expert*innenkonsens nach Einweisung ins Krankenhaus eine Röntgen-Thorax-Untersuchung. Nachfolgend kann bei eventuell unklaren Befunden (z. B. bei V.a. Pneumonie versus Exazerbation) zur weiteren Therapieeinschätzung eine Computertomografie durchgeführt werden. Andere Untersuchungen sind nach Ansicht der Expert*innen EKG und/oder Echokardiografie, da eine Exazerbation auch kardial bedingt sein kann (Herzinsuffizienz).

Spirometrie

Die Leitliniengruppe stuft konsensbasiert die spirometrische Messung der Lungenfunktion in der Akutsituation als eher nicht sinnvoll ein, da hier keine verlässlichen Messwerte zu erwarten sind. Daher wird diese nachgeschaltet durchgeführt.

8.2.7 Einweisung in ein Krankenhaus

Rationale

In welchen Situationen Patient*innen in ein Krankenhaus eingewiesen werden sollen, wird in [Empfehlung 7-13](#) dargestellt.

Als wichtige Indikation für eine Krankenhauseinweisung sieht die Leitliniengruppe das Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz. Für den Verdacht auf eine respiratorische Insuffizienz Typ I kann die Sauerstoffsättigung einen ersten Hinweis geben; für die Diagnostik der respiratorischen Insuffizienz Typ II ist eine Blutgasanalyse (BGA) notwendig. Da diese jedoch im ambulanten Setting teilweise nicht zur Verfügung steht, weist die Leitliniengruppe noch einmal auf die Erfassung der Atemfrequenz als Teil der Basisdiagnostik hin (siehe 8.2.1 Initiale Diagnostik).

Da auch andere Aspekte der körperlichen Untersuchung (beispielsweise Kreislaufeinschränkungen oder Thoraxschmerzen) für eine Einweisung sprechen können, definiert die Leitliniengruppe konsensbasiert den Überbegriff „*Klinische Instabilität*“. Auch Überlegungen zu weiteren Begleitumständen (z. B. instabile Komorbiditäten wie Diabetes oder kognitive Einschränkungen; keine sichere Möglichkeit der zeitnahen Kontrolle; etc.) sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe mit einzubeziehen.

Eine Einweisung bedeutet dabei nicht gleichzeitig, dass der Patient oder die Patientin auch im Krankenhaus verbleiben soll, hierdurch kann aber ggf. eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Die Leitliniengruppe beschreibt folgende Aspekte, in denen eine ambulante Weiterbehandlung möglich ist: Blutdruck im Normalbereich, Normopnoe, Normokardie, gute Sauerstoffsättigung, keine Thoraxschmerzen.

Weiterführende Informationen: Nichtinvasive Beatmung (NIV) bei Exazerbation

Die akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz mit einem $\text{pH} < 7,35$ bei fehlenden Kontraindikationen stellt eine Indikation für die nichtinvasive Beatmung (NIV) dar. [23] Bei leichtgradiger AECOPD mit einem pH -Wert $\geq 7,35$ besteht keine Indikation für eine akute NIV. [23]

Detaillierte Darstellungen zur spezifischen Wirkung der NIV bei AECOPD und für die Durchführung verweist die Leitliniengruppe auf die S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004) [23]. Zur NIV bei stabiler COPD siehe Kapitel 4.6 Atmungsunterstützende Maßnahmen bei chronisch respiratorischer Insuffizienz.

8.3 Evidenzbeschreibungen

8.3.1 Diagnostik

8.3.1.1 D-Dimere

Grundlage

Die Aussagen zum Abschnitt 8.2.4.2 D-Dimere beruhen auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe sowie auf einer systematischen Recherche zur D-Dimer-Testung bei Patient*innen mit AECOPD zur differentialdiagnostischen Erkennung einer Lungenembolie (diagnostische Genauigkeit) bei stationärer Aufnahme ins Krankenhaus. Studien, welche D-Dimere bei Patient*innen mit stabiler COPD untersucht haben, wurden für die Fragestellung ausgeschlossen.

Evidenzbeschreibung

Es konnten drei Studien identifiziert werden, welche in Teilen auch die diagnostische Genauigkeit des D-Dimer-Tests untersucht haben [24–26].

Gunen et al. [24] berichteten u. a. über die Prävalenz von venösen Thromboembolien (VTE) und Lungenembolien (PE) bei Patient*innen mit Exazerbation der COPD nach Aufnahme in ein Krankenhaus. 138 Patient*innen wurden konsekutiv eingeschlossen, $n = 131$ beendeten die Studie. Eine VTE wurde bei $n = 14/131$ (10,6%; 95% KI 5,3–15,9%) festgestellt, eine PE bei $n = 18/131$ (13,7%; 95% KI 7,8–19,6%) Mit Ausnahme eines Patienten waren die D-Dimer-Werte bei allen Patient*innen mit VTE erhöht ($> 0,5 \mu\text{g/ml}$). Für den D-Dimer-Test als Index und die Computertomografie als Referenzstandard lagen bei diesem Cut-Off-Wert die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) bei 0,95, 0,37, 0,22 bzw. 0,98 (QUADAS II: niedrig/unklar/unklar/niedrig). Eine Anpassung des Cut-Off-Wertes ergab keine Verbesserung hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeitswerte. Nach den angewandten Wells-Kriterien wurde bei keinem (0/71) der Patient*innen mit niedrigem Risiko, bei 20,7% (11/53) mit mittlerem Risiko und allen (7/7) der Patient*innen mit hohem Risiko eine Lungenembolie festgestellt.

Akpınar et al. [25] untersuchten Patient*innen mit Exazerbation einer COPD mit dem Ziel, einen neuen Cut-Off-Wert für D-Dimere festzulegen, um die Diagnose einer PE bei dieser Population ausschließen zu können. Auch in dieser Querschnittstudie wurden die Teilnehmenden konsekutiv bei Aufnahme ins Krankenhaus eingeschlossen.

Bei 53/148 Patient*innen (36%) wurden trotz Ausschluss einer Lungenembolie erhöhte D-Dimer-Werte ($> 0,5$ pg/ml) festgestellt. Der angepasste Cut-Off-Wert für D-Dimere lag bei $0,95$ pg/ml (Sensitivität 70%, Spezifität 71% (keine 95% KI angegeben); Indextest D-Dimere/Referenztest: Computertomografie/Ultraschall); QUADAS II: niedrig/unklar/unklar/niedrig) für den Ausschluss von PE bei Patient*innen mit exazerbierter COPD.

Sadeghi et al. [26] untersuchten in einem ähnlichen Studiendesign ebenfalls Patient*innen mit exazerbierter COPD bei Aufnahme in ein Krankenhaus. Wells-Kriterien und D-Dimer-Serumspiegel wurden gegen CT-Angiographie (CTA) und Ultraschalluntersuchung verglichen. Die Untersuchenden schlussfolgerten bei kombinierter Anwendung von D-Dimeren und Wells-Score für die Diagnose einer Lungenembolie einen Cut-Off-Wert von > 990 $\mu\text{g/l}$ (D-Dimer) bzw. 3 (Wells). Die diagnostischen Genauigkeitswerte lagen für diese Kombination bei einer Sensitivität von 47,37%, Spezifität von 88,17%, PPV 5,0% und NPV 89,1% (keine Angaben von 95% KI; QUADAS II: unklar/unklar/unklar/niedrig).

Es ergaben sich Hinweise, dass das D-Dimer-Level bei Patient*innen mit AECOPD – unabhängig von dem Vorhandensein einer Lungenembolie oder venösen Thrombembolie – erhöht sein kann. Die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz ist jedoch als insgesamt niedrig einzuschätzen.

Nach dem Recherchezeitraum wurde von der Leitliniengruppe selektiv eine weitere Studie eingebracht. Jiménez et al. [27] verglichen in einem randomisiert kontrollierten Studiendesign eine aktive Strategie (D-Dimer-Test und, falls positiv, CT-gestütztes pulmonales Angiogramm) zusätzlich zu einer üblichen Versorgung zur Diagnose von Lungenembolien bei Patient*innen, die wegen einer COPD-Exazerbation ins Krankenhaus eingeliefert wurden, mit der üblichen Versorgung allein. Der primäre Kompositendpunkt (nicht tödliche symptomatische VTE, Wiederaufnahme ins Krankenhaus wegen COPD, Tod innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung) trat bei 110/370 Patient*innen (29,7%) in der Interventionsgruppe und bei 107/367 Patient*innen (29,2%) in der Kontrollgruppe auf (relatives Risiko (RR) 1,02 (95% KI 0,82; 1,28), Aussagesicherheit moderat). Betrachtete man die kombinierten Endpunkte isoliert, so ergab sich für die sekundären Endpunkte nicht tödliche symptomatische VTE ein RR von 0,22 (95% KI 0,05; 1,01; 2/370 vs. 9/367), für die Wiederaufnahme ins Krankenhaus wegen COPD ein RR von 1,11 (95% KI 0,86; 1,43; 94/370 vs. 84/367) und Tod aus jeglicher Ursache ein RR von 0,79 (95% KI 0,46; 1,43; 23/370 vs. 29/367).

8.3.1.2 BNP

Die Leitliniengruppe verweist auf die Evidenzdarstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz [17] zum Thema (Kapitel 3 Diagnostik und Kapitel 9 Akute Dekompensation).

8.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie der Exazerbation

8.3.2.1 Atemphysiotherapie bei Exazerbation

Ausführliche Informationen zur Atemphysiotherapie siehe Kapitel 4.2 Atemphysiotherapie der NVL COPD, 2. Auflage [1]. Hier findet sich auch eine detaillierte Darstellung der Selbsthilfetechniken, wie beispielsweise die in der Initialtherapie empfohlene atmungserleichternde Körperstellung oder dosierte Lippenbremse (siehe Empfehlung 4-6 und Tabelle 13: Selbsthilfetechniken) sowie der Maßnahmen der sekretfördernden Atemphysiotherapie (siehe Empfehlung 4-8). [1]

Grundlage

Für die 2. Auflage der NVL COPD [1] wurde für das Kapitel 4.2 Atemphysiotherapie eine systematische Recherche durchgeführt. Die identifizierte Evidenz für Patient*innen mit exazerbierter COPD wird an dieser Stelle noch einmal gesondert aufgeführt. Zudem wurde ein RCT identifiziert (in 2. Auflage der NVL COPD nicht zitiert), welcher die Kurzzeiteffekte der Atemphysiotherapie darstellt [28]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur 2. Auflage wurde zudem ein Cochrane Review lokalisiert, dessen Resultate für Patient*innen mit Exazerbation im vorliegenden Kapitel dargestellt werden. Ein Update der themenübergreifenden Recherche im Mai 2024 ergab eine weitere Übersichtsarbeit AHRQ [29].

Evidenzbeschreibung

Valenza et al. [30] betrachteten im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie 46 hospitalisierte Patient*innen mit akut exazerbierter COPD und verglichen ein zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie durchgeführtes Atemprogramm mit einer alleinigen medikamentösen Therapie. Das Atemprogramm bestand aus Entspannungsübungen, Lippenbremse und aktivem Ausatmen. In der Interventionsgruppe zeigten sich eine möglicherweise leicht

verbesserte Mobilität (Differenz Intervention/Kontrollgruppe Baseline vs. Entlassung EuroQol-5D mobility: $0,881 \pm 0,789$ (95% KI $-0,738; 0,168$)), sowie eventuell reduzierte Angst- und Depressionswerte (Differenz Intervention/Kontrollgruppe Baseline vs. Entlassung Hospital Anxiety and Depression Scale: Angst $6,314 \pm 0,712$ (95% KI $-18,36; 2,014$); Depression $10,56 \pm 0,465$ (95% KI $-9,79; 1,05$); Verzerrungsrisiko (RoB): 3x gering/4x unklar). Die Präzision dieser Studie ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl sowie der weiten Konfidenzintervalle deutlich eingeschränkt.

Auch Torres-Sanchez et al. [31] eruierten die Wirkung eines Programms für 90 hospitalisierte Patient*innen mit akut exazerbierter COPD. Dieses beinhaltete Entspannungsübungen, Lippenbremse und aktives Ausatmen sowie Übungen zur Verbesserung des Bewegungsumfanges und medikamentöse Therapie. Eine zweite Interventionsgruppe erhielt neben der medikamentösen Behandlung ein Krafttraining; die Kontrollgruppe wurde lediglich medikamentös therapiert. Die erste Interventionsgruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe Veränderungen in den Subskalen des EuroQol-5D unter anderem hinsichtlich Mobilität (MD $0,67$ (95% KI $0,40; 0,93$) vs. MD Kontrollgruppe $0,28$ (95% KI $0,10; 0,47$)) und alltäglicher Aktivitäten (MD $0,53$ (95% KI $0,06; 1,01$) vs. MD Kontrollgruppe $0,28$ (95% KI $0,05; 0,51$)) erreichen. Auch die Krafttrainings-Gruppe konnte in fast allen Bereichen des Testes (Ausnahme Schmerzskala) Verbesserungen erzielen. Sowohl die Atemnot (Borg-Skala: MD Krafttraining $4,09$ (95% KI $2,50; 5,68$); MD Atemintervention $2,09$ (95% KI $0,63; 3,55$); MD Kontrollgruppe $2,73$ (95% KI $1,99; 3,47$)), als auch die Einschätzung von Angst und Depression verbesserte sich in höherem Maße in der Krafttrainings-Gruppe, es konnten jedoch auch Verbesserungen in den anderen beiden Gruppen aufgezeigt werden (EuroQol-5D: MD $1,65$ (95% KI $1,04; 1,75$) vs. MD $0,04$ (95% KI $0,06; 0,32$) vs. MD $0,04$ (95% KI $0,06; 0,32$); Verzerrungsrisiko (RoB): 3x gering/1x hoch/3x unklar).

Basri et al. [28] betrachteten die Kurzzeiteffekte atemphysiotherapeutischer Techniken als Ergänzung zur üblichen Behandlung im Vergleich zu alleiniger medizinischer Therapie bei hospitalisierten Patient*innen mit Exazerbation einer COPD. Es zeigten sich nach zweiwöchiger Studiendauer Hinweise auf eine Verbesserung der Atemnot (visuelle Analogskala (VAS) MD $4,78 \pm 1,12$), $n = 60$, Verzerrungsrisiko (RoB) des RCT: 4x gering/3x unklar).

In einem Comparative Effectiveness Review des AHRQ [29] zeigte sich, dass Atemphysiotherapie mit einer spezifischen Atemtechnik bei Patient*innen mit Exazerbation im Vergleich zur Behandlung ohne Atemphysiotherapie die Krankenhauseinweisungen reduzierte (Rate Ratio $0,91$ (95% KI $0,83; 0,99$), $I^2 = 79,5\%$; 2 RCTs, $n = 581$; Aussagesicherheit niedrig). Hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Atemnot und Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede. Vergleich man Atemphysiotherapie mittels Vibration, Perkussion oder Massage gegen eine Behandlung ohne diese Formen der Atemphysiotherapie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die untersuchten Endpunkte Atemnot (Ende der Intervention (MRC, MMRC): SMD $0,15$ (95% KI $-0,29; 0,60$), $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, $n = 80$; Aussagesicherheit: Insuffiziente Evidenz (Hohes Verzerrungsrisiko und starke Ungenauigkeit)) und 6 MWD (WMD $56,20$ (95% KI $-8,18; 120,58$), 1 RCT, $n = 30$; Aussagesicherheit nicht angegeben (additional outcome)). In einer weiteren Untersuchung verglich man Atemphysiotherapie mit positivem Ausatemungsdruck (positive expiratory pressure; PEP) mit Therapien ohne PEP bei Patient*innen mit Exazerbation der COPD. Für keine der untersuchten Endpunkte konnten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (Mortalität (Ende der Intervention: OR $1,00$ (95% KI $0,06; 16,48$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit niedrig; längstes Follow Up: OR $1,58$ (95% KI $0,41; 6,00$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit niedrig); Atemnot (MMRC: Ende der Intervention: WMD $0,40$ (95% KI $-0,16; 0,96$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit niedrig; längstes Follow Up: WMD $0,50$ (95% KI $-0,06; 1,06$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit niedrig); Lebensqualität (längstes Follow Up: WMD $-1,50$ (95% KI $-5,99; 8,99$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit nicht angegeben (additional outcome) und 6 MWD (Ende der Intervention: WMD $-26,00$ (95% KI $-89,61; 37,62$), 1 RCT, $n = 92$; Aussagesicherheit nicht angegeben (additional outcome)).

Ein Cochrane Review [32] untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit sekretmobilisierender Techniken bei Patient*innen mit stabiler oder exazerbierter COPD. Die Anwendung dieser Techniken war bei Patient*innen mit AECOPD mit einer Verringerung (short-term: 24 Stunden bis zu 8 Wochen) hinsichtlich dem Bedarf an verstärkter Beatmungsunterstützung ($26/1000$ vs. $112/1000$; OR $0,21$ (95% KI $0,05; 0,85$); 4 Studien; $n = 171$, $I^2 = 0\%$, Aussagesicherheit niedrig); der Dauer dieser Beatmungsunterstützung (MD $-2,05$ Tage (95% KI $-2,60; -1,51$); mittlere Dauer für Kontrollgruppen sieben Tage; 2 Studien; $n = 54$, $I^2 = 0\%$, Aussagesicherheit niedrig); sowie der Krankenhausverweildauer (MD $-0,75$ Tage (95% KI $-1,38; -0,11$); mittlere Dauer für Kontrollgruppen neun Tage, 1 Studie, $n = 35$, Aussagesicherheit niedrig) verbunden. Begrenzte Daten aus einer kleinen Zahl identifizierter Studien ergaben weder einen signifikanten langfristigen Nutzen von sekretmobilisierenden Techniken bezogen auf die Anzahl der Exazerbationen oder der Krankenhausaufenthalte noch einen kurzfristigen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ: MD $-2,30$ (95% KI $-11,80; 7,20$); 1 Studie, $n = 59$, Aussagesicherheit nicht angegeben).

In einer Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse zur intrapulmonalen perkussiven Ventilation (intrapulmonary percussive ventilation; IPV) [33] (von den zwölf eingeschlossenen Studien betrachteten $n = 6$ Patient*innen mit COPD,

n = 178) konnte keine ausreichend starke Evidenz für die Empfehlung einer routinemäßigen Anwendung von IPV identifiziert werden. Reychler et al. fanden jedoch Hinweise für einen möglichen Nutzen bei Patient*innen mit COPD während einer Exazerbation (verbessertes Gasaustausch und verkürzte Dauer des Krankenhausaufenthaltes). Die methodische Qualität dieses Reviews (AMSTAR-2) war jedoch sehr niedrig und nur eine der inkludierten Studien hatte eine Stichprobengröße von mehr als 50 Proband*innen.

In einer randomisiert kontrollierten Studie [34] untersuchten Goktalay et al. die Anwendung von hochfrequenten Brustwand-Oszillationen bei Patient*innen mit schwerer COPD und akuter Exazerbation (n = 50, Verzerrungsrisiko (RoB): 2x gering/5x unklar)). Es zeigten sich keine signifikanten Vorteile im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche nur nach einem üblichen Exazerbationsprotokoll behandelt wurden.

8.3.2.2 Körperliche Aktivität bei Exazerbation

Grundlage

In der systematischen Recherche zur 2. Auflage wurde ein RCT identifiziert [31]. Eine von der Leitliniengruppe selektiv eingebrachte Übersichtsarbeit [35] wird ergänzend dargestellt. Ein Update der themenübergreifenden Recherche im Mai 2024 ergab eine weitere Übersichtsarbeit [29].

Evidenzbeschreibung

Dobler et al. untersuchten in einem Comparative Effectiveness Review des AHRQ [29] die Wirksamkeit eines Krafttrainings für verschiedene Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten (z. B. mit Hanteln oder anderen Trainingsgeräten) bei Patient*innen mit exazerbierter COPD gegenüber einer Behandlung ohne dieses Krafttraining. Am Ende der Intervention zeigte sich eine Verbesserung der Atemnot (WMD -2,11 (95% KI -3,50; -0,72), 1 RCT, n = 60; Aussagesicherheit niedrig). Auch die Lebensqualität (EQ-5D VAS: WMD 18,70 (95% KI 5,06; 32,34), 1 RCT, n = 60; Aussagesicherheit niedrig) und die 6 MWD (WMD 74,42 (95% KI 46,85; 101,99), I² = 95,42%; 2 RCTs, n = 86; Aussagesicherheit nicht angegeben (additional outcome) konnten verbessert werden. Für die Endpunkte Mortalität und Hospitalisierungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine weitere Analyse untersuchte die Wirksamkeit einer kombinierten Atemphysiotherapie mit einer Bewegungstherapie bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Exazerbation der COPD im Vergleich zu einem Behandlungsmanagement ohne Bewegungstraining. Hier zeigte sich ein Vorteil der Kombination zugunsten einer Verbesserung der Atemnot (Modifizierte Borg Skala: WMD 1,15 (95% KI -0,61; 2,91), 1 RCT, n = 60; Aussagesicherheit: Insuffiziente Evidenz (moderates Verzerrungsrisiko und starke Ungenauigkeit)) und der Lebensqualität (EQ-5D: WMD 14,89 (95% KI 5,30; 24,50), 1 RCT, n = 60; Aussagesicherheit niedrig).

Die detaillierten Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studie von Torres-Sanchez et al. [31] sind bereits im Kapitel 8.3.2.1 dargestellt. Im Rahmen dieser Studie wurden hospitalisierte Patient*innen mit Exazerbation einer COPD entweder einer atemphysiotherapeutischen Intervention (Gruppe 1) zusätzlich zu medikamentöser Behandlung im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie zugeordnet, oder zu einer zweiten Gruppe, welche ein Widerstandstraining additional zur medikamentösen Therapie absolvierte. Das Trainingsprogramm der zweiten Interventionsgruppe beinhaltete u. a. Übungen für die oberen und unteren Extremitäten mit elastischen Bändern. Die Intensität und Dauer wurde individuell an die aktuelle körperliche Situation der Patient*innen angepasst. Zusammenfassend zeigte sich, dass kurzzeitige physiotherapeutische Programme zusätzlich zur Standardbehandlung bei der Behandlung von Patient*innen mit akuter Verschlechterung der COPD förderlich erschienen.

Lai et al. [35] untersuchten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, ob bei Erwachsenen, die mit einer Exazerbation der COPD in ein Krankenhaus eingeliefert wurden, ein frühzeitig während der stationären Aufnahme (innerhalb von 48 Stunden) begonnenes Bewegungstraining einen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Funktion sowie das Risiko für unerwünschte Ereignisse hat. Die Kontrollgruppe erhielt kein Bewegungstraining während des Krankenhausaufenthalts. Bei Entlassung zeigte die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere körperliche Leistungsfähigkeit (standardisierte mittlere Differenz (SMD) 0,58 (95% KI 0,32; 0,83); I² = 31%, 5 RCTs, n = 268, Aussagesicherheit niedrig) und körperliche Funktion (SMD -0,54 (95% KI -0,86; -0,22); I² = 42%, 4 RCTs, n = 159, Aussagesicherheit niedrig). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Die methodische Qualität dieses Reviews (AMSTAR-2) wurde als sehr niedrig eingeschätzt.

Ausführliche Informationen zu allgemeinem körperlichen Training bei Patient*innen mit (stabiler) COPD siehe Kapitel 4.1 Körperliches Training der NVL COPD, 2. Auflage [1].

8.3.2.3 Nichtinvasive Beatmung (NIV)

Grundlage

Die unter 8.2.7 Einweisung in ein Krankenhaus dargestellte Indikation für eine Nichtinvasive Beatmung (NIV) basiert auf der S3-Leitlinie Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004) [23] sowie der der S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021) [36]. Zudem wurde in der themenübergreifenden systematischen Recherche ein Cochrane-Review identifiziert [37].

Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Osadnik et al. [37] verglich die Wirksamkeit von NIV in Verbindung mit einer üblichen Behandlung im Vergleich zur alleinigen Behandlung ohne NIV bei Patient*innen mit akuter hyperkapnische respiratorischer Insuffizienz durch Exazerbation der COPD. Es konnte in der Interventionsgruppe sowohl eine Reduktion der Mortalität (99/1 000 vs. 183/1 000; RR 0,54 (95% KI 0,38; 0,76), $I^2 = 0\%$, 12 RCTs, $n = 854$, Aussagesicherheit moderat), der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation (123/1 000 vs. 341/1 000; RR 0,36 (95% KI 0,28; 0,46), $I^2 = 0\%$, 17 RCTs, $n = 1 105$, Aussagesicherheit moderat), als auch der Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage: MD -3,39 95% KI -5,93; -0,85), $I^2 = 84\%$, 10 RCTs, $n = 888$; Aussagesicherheit moderat) zugunsten der NIV gezeigt werden.

Hinweis: Extrakorporale CO₂-Elimination

Die Extrakorporale CO₂-Elimination wird in der S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-006; aktuell in Erarbeitung, Stand 11/2024) dargestellt.

8.3.3 Medikamentöse Therapie der Exazerbation

8.3.3.1 Sauerstoff in der Initialtherapie

Siehe Kapitel 8.2.3 Initialtherapie.

Grundlage

Grundlage für die Ausführungen im Kapitel 8.2.3 Initialtherapie ist die S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021). In der themenübergreifenden systematischen Recherche konnte zudem ein Cochrane-Review identifiziert werden [38].

Evidenzbeschreibung

Kopsaftis et al. [38] untersuchten die Gabe unterschiedlicher Sauerstoffkonzentrationen im prä-hospitalen Setting bei Menschen mit akut exazerbierter COPD. Verglich man eine titrierte Sauerstoffgabe mit der Kontrollgruppe (hoher Durchfluss/high flow), so zeigte sich eine Reduktion der Mortalität zugunsten der Interventionsgruppe (21/1 000 vs. 94/1 000; RR 0,22 (95% KI 0,05; 0,97); 1 RCT, $n = 214$; Aussagesicherheit niedrig). Zu beachten ist hierbei, dass dieses Ergebnis auf nur einem RCT mit begrenzter Anzahl an Teilnehmenden beruht.

Weiterführende Informationen: Langzeit-Sauerstofftherapie

In der S2k-Leitlinie Langzeit-Sauerstofftherapie (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-002) werden keine Indikationen für die Verordnung einer LTOT speziell für Patient*innen mit AECOPD beschrieben. Zur einer LTOT bei stabiler COPD siehe Kapitel 4.6 Atmungsunterstützende Maßnahmen bei chronisch respiratorischer Insuffizienz.

8.3.3.2 Bronchodilatoren

SABA/SAMA

Grundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche wurden drei Cochrane-Reviews zum Thema identifiziert [39–41]. Auch, wenn diese nicht die von der Leitliniengruppe priorisierten Endpunkte untersuchten, wurden diese indirekt für die Empfehlungsformulierung herangezogen. Zudem entsprechen die Aussagen zu kurzwirkenden Beta-

2-Sympathomimetika (SABA) und kurzwirkenden Muskarin-Antagonisten (SAMA) einem Expert*innenkonsens und basieren auf guter klinischer Praxis.

Evidenzbeschreibung

Brown et al. [40] verglichen die Wirksamkeit eines SABA gegen Ipratropiumbromid bei Patient*innen mit akut exazerbierter COPD (AECOPD). Insgesamt konnten drei Primärstudien identifiziert werden, welche jedoch nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden. Die Autor*innen des Review konnten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich möglicher additiver Effekte ziehen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in allen drei Studien nur von wenigen Proban*innen gemeldet. Die methodische Qualität des Reviews war sehr niedrig; 3/7 kritische AMSTAR-2-Kriterien wurden nicht erfüllt.

McCorry et al. [41] untersuchten die Wirkung von anticholinergen Wirkstoffen auf Lungenfunktion und Dyspnoe mit SABA oder Placebo bei Patient*innen mit akuten Exazerbationen der COPD. Es wurden keine der von der Leitliniengruppe priorisierten Endpunkte betrachtet. Aber auch in dieser Übersichtsarbeit wurden nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben. Auch hier war die methodische Qualität des Reviews sehr niedrig; 4/7 kritische AMSTAR-2-Kriterien konnten nicht erfüllt werden.

Im Review von van Geffen et al. [39] wurde die Wirkung von Verneblern im Vergleich zu Dosieraerosolen plus Spacer oder Pulverinhalatoren in der bronchienerweiternden Therapie von Exazerbationen der COPD betrachtet. Es zeigte sich bei den verschiedenen Inhalationssystemen eine ähnliche Häufigkeit für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR 1,00 (95% KI 0,18; 5,53); 2 Studien, n = 70; Aussagesicherheit: gering). Die Autor*innen können aufgrund des Fehlens hochwertiger Evidenz keine Aussage darüber treffen, ob ein Inhalationssystem einem anderen vorzuziehen wäre.

Theophyllin

Theophyllin hat nach Einschätzung der Leitliniengruppe keinen Stellenwert mehr und wird daher nicht weiter thematisiert.

8.3.3.3 Corticosteroide

Grundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert [42,43]. Einer der Reviews [42] wurde zusätzlich geprüft: Die hier eingeschlossenen Primärstudien wurden hinsichtlich der Effektivität einzelner Dosierungen von Corticosteroiden bei Exazerbationen ausgewertet.

Evidenzbeschreibung

Walters et al. [43] untersuchten die Wirksamkeit systemischer Corticosteroide im Vergleich zu Placebo und verglichen die orale mit der parenteralen Applikationsform systemischer Corticosteroide bei Patient*innen mit COPD und Exazerbation.

Wurden systematische Corticosteroide gegen Placebo verglichen, versagte in der Interventionsgruppe bei weniger Teilnehmenden die Behandlung (154/1000 vs. 276/1000, OR 0,48 (95% KI 0,35; 0,67), $I^2 = 32\%$, 9 Studien, n = 917; Aussagesicherheit hoch). Auch zeigte sich als früher Effekt eine größere Reduktion der Atemnot unter Corticosteroiden (SMD 0,35 (95% KI 0,05; 0,64); $I^2 = 31\%$; 3 Studien, n = 178, Aussagesicherheit moderat). In der Interventionsgruppe zeigten sich jedoch auch mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Aussagesicherheit hoch) und Hyperglykämien (Aussagesicherheit hoch).

Wurde die intravenöse Gabe mit der oralen Applikationsform verglichen, zeigten sich für die Endpunkte Behandlungsversagen (115/1000 vs. 162/1000, OR 0,67 (95% KI 0,34; 1,3), $I^2 = 0\%$, 3 Studien, n = 298, Aussagesicherheit moderat) und Reduktion der Atemnot (früher Effekt; MD 0,62 (95% KI -0,55; 1,78), $I^2 = 0\%$, 2 Studien, n = 75, Aussagesicherheit niedrig) Vorteile für die intravenöse Form; für die Endpunkte Mortalität nach Entlassung (1-3 Monate): 37/1000 vs. 27/1000, OR 1,4 (95% KI 0,44; 4,51), $I^2 = 17\%$, 3 Studien, n = 298, Aussagesicherheit moderat) und Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Hyperglykämie (550/1000 vs. 200/1000, OR 4,89 (95% KI 1,2; 19,94), 1 Studie, n = 40, Aussagesicherheit moderat) Vorteile für die orale Applikation.

Walters et al. [42] untersuchten in einem weiteren Review die Wirksamkeit einer kurzzeitigen (≤ 7 Tage) mit einer längerfristigen (> 7 Tage) systemischen Corticosteroid-Behandlung von Erwachsenen mit akuten Exazerbationen der COPD. Die kürzere Corticosteroid-Gabe zeigte Vorteile hinsichtlich der Endpunkte Behandlungsversagen (61/1000 vs. 83/1000, OR 0,72 (95% KI 0,36; 1,46), $I^2 = 0\%$, 4 Studien, n = 457, Aussagesicherheit moderat) und Dauer des Krankenhausaufenthalts (MD -0,61 Tage (95% KI -1,51; 0,28); $I^2 = 0\%$, 3 Studien, n = 421,

Aussagesicherheit moderat). Bei den Endpunkten Mortalität, allgemeine unerwünschte Arzneimittelwirkungen, unerwünschte Arzneimittelwirkung Hyperglykämie und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL) zeigten sich jedoch kaum Unterschiede zwischen den Gruppen bei je moderater Aussagesicherheit der Evidenz.

Von den fünf in die Metaanalyse des Cochrane-Reviews inkludierten Primärstudien schloss die REDUCE-Studie [44] als einzige mehr als 100 Proband*innen ein und wurde am höchsten in der Analyse gewichtet. Die in der Studie genutzte Dosierung betrug 40 mg Methylprednisolon/Tag (Tag 1: i.v.; ab Tag 2: oral) in beiden Studienarmen (systemische Corticosteroid-Behandlung ≤ 7 Tage vs. > 7 Tage, $n = 314$; Verzerrungsrisiko (RoB: 6x niedrig).

8.3.3.4 Antibiotika

Grundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche konnte ein Cochrane-Review [45] identifiziert werden. Ein weiterer in der Recherche identifizierter Cochrane-Review wurde von der Leitliniengruppe nicht herangezogen, da das untersuchte Antibiotikum keine Relevanz (mehr) im deutschen Versorgungskontext hat. Die im Abschnitt 1.2.5.2 empfohlenen Antibiotika basieren auf einem Expert*innenkonsens. Da die Leitliniengruppe ein Versorgungsproblem in der zu häufigen Gabe von Antibiotika in der Akutsituation vermutete, wurde das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (Zi) um eine Erhebung zum Einsatz von Antibiotika bei Exazerbationen einer COPD auf Basis der verfügbaren Versorgungsdaten gebeten.

Evidenzbeschreibung

Vollenweider et al. [45] verglichen die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen mit akut exazerbierter COPD (AECOPD).

Bei ambulant behandelten Patient*innen versagten in der Interventionsgruppe weniger Behandlungen innerhalb von 4 Wochen (212/1 000 vs. 295/1 000, RR 0,72 (95% KI 0,56; 0,94), $I^2 = 31\%$, 7 RCTs, $n = 1\ 194$, Aussagesicherheit niedrig). Es ergaben sich jedoch keine Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtmortalität (66/1 000 vs. 53/1 000, OR 1,27 (95% KI 0,49; 3,30), 1 RCT, $n = 301$, Aussagesicherheit niedrig).

Stationär behandelte Patient*innen mit AECOPD zeigten im Vergleich einer antimikrobiellen Therapie mit Placebo innerhalb von 4 Wochen ebenfalls ein geringeres Therapieversagen zugunsten der Antibiotikagabe (204/1 000 vs. 314/1 000, RR 0,65 (95% KI 0,38; 1,12), $I^2 = 50\%$, 4 RCTs, $n = 576$, Aussagesicherheit moderat). Die Dauer des Krankenaufenthalts unterschied sich kaum zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (MD 0,09 Tage (95% KI -0,79; 0,96), $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, $n = 300$, Aussagesicherheit hoch). Ein Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität konnte für stationär behandelte Patient*innen nicht dargestellt werden (41/1 000 vs. 31/1 000, OR 2,48 (95% KI 0,94; 6,55), $I^2 = 0\%$, 2 RCTs, $n = 214$; Aussagesicherheit moderat).

Die größten Effekte der antimikrobiellen Therapie konnten bei Patient*innen mit AECOPD auf der Intensivstation beobachtet werden. Hier zeigte sich innerhalb von 4 Wochen ein deutlich geringeres Therapieversagen zugunsten der Antibiotikagabe (107/1 000 vs. 565/1 000; RR 0,19 (95% KI 0,08; 0,45), 1 RCT, $n = 93$, Aussagesicherheit moderat). Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts (MD -9,60 Tage (95% KI -12,84; -6,36); 1 RCT, $n = 94$, Aussagesicherheit moderat) und die Gesamtmortalität (45/1 000 vs. 217/1 000, OR 0,21 (95% KI 0,06; 0,72), 1 RCT, $n = 93$, Aussagesicherheit moderat) konnte deutlich reduziert werden.

Die Zi-Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten sowie vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2019 und 2020 konnte keine direkte Evidenz für eine Überverordnung von Antibiotika in der Akutsituation zur Verfügung stellen. Gründe hierfür sind unter anderem die 2020 bestehende CoViD19-Pandemie, welche die tatsächlichen Verordnungszahlen beeinflusst hat. Bei allen betrachteten Patient*innen mit COPD (sowohl mit oder ohne kodierte Exazerbation) sanken die Kodierungen für Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Pneumonie, Influenza oder akute Atemwegsinfektion/ Exazerbation im Vergleich zum Jahr 2019 deutlich. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass die Verordnungsraten bei der Pneumonie nicht zuverlässig sind, da stationär erfolgte Antibiosen nicht erfasst werden.

Therapiesteuerung der antibiotischen Behandlung

Grundlage

Für den Einsatz von CRP, Sputum oder Procalcitonin in der Therapiesteuerung einer antibiotischen Behandlung wurden systematische Recherchen durchgeführt.

Evidenzbeschreibung CRP

Drei identifizierte RCTs [46–48] untersuchten die CRP-gesteuerte Antibiotikatherapie.

Butler et al. [46] betrachteten Patient*innen mit exazerbierter COPD in der Primärversorgung. Die Interventionsgruppe erhielt die übliche Versorgung mit zusätzlich CRP-gesteuerter Antibiotikatherapie; die Kontrollgruppe bekam die übliche Versorgung allein. Gemessene CRP-Werte wurden wie folgt interpretiert: CRP-Wert < 20 mg/l: Antibiotika sind wahrscheinlich nicht von Nutzen und sollten in der Regel nicht verschrieben werden; CRP-Wert von 20 bis 40 mg/l: Antibiotika können von Nutzen sein, vor allem wenn eitriger Auswurf vorhanden ist; CRP-Wert > 40 mg/l: Antibiotika sind wahrscheinlich von Nutzen. Für den primären Endpunkt Antibiotikaverbrauch (von Patient*innen angegeben) für eine akute Exazerbation der COPD innerhalb vier Wochen nach Randomisierung zeigte sich ein geringerer Verbrauch in der Interventionsgruppe (150/263 (57,0%) vs. 212/274 (77,4%); adjusted OR 0,31; 95% KI 0,20; 0,47; Aussagesicherheit moderat). Der COPD-bezogene Gesundheitszustand (ermittelt per Clinical COPD Questionnaire 2 Wochen nach Randomisierung) zeigte eine leichte Verbesserung zugunsten der CRP-geführten Gruppe (MD -0,19 Punkte (zweiseitig 90% KI -0,33; -0,05; Aussagesicherheit moderat). Während der initialen Konsultation wurden Antibiotika bei 47,7% in der CRP-geleiteten Gruppe gegenüber 69,7% in der Kontrollgruppe verschrieben (adjusted OR 0,31; 95% KI 0,21; 0,45; sek. Endpunkt). Die Antibiotikaverordnungen bei der Erstkonsultation in der CRP-geleiteten Gruppe betragen 79/241 (32,8%) bei gemessenen CRP-Werten < 20 mg/l; 32/38 (84,2%) mit einem CRP-Wert zwischen 20 und 40 mg/l und 36/38 (94,7%) mit einem CRP-Wert > 40 mg/l.

Zou et al. [47] betrachteten den Procalcitonin- bzw. CRP-gesteuerten Antibiotikaeinsatz bei Patient*innen mit AECOPD (n = 60) nach Einlieferung in ein Krankenhaus im Vergleich zu üblicher Therapie allein. Antibiotika wurden verabreicht, wenn der PCT-Wert $\geq 0,25$ ng/ml oder der CRP > 8 mg/l lag (dies wurde als Vorliegen einer bakteriellen Infektion gewertet). Antibiotika wurden abgesetzt, wenn PCT < 0,25 ng/ml und CRP < 8 ng/ml gemessen wurde. Bei den Patient*innen mit PCT-CRP-geleiteter Antibiotikabehandlung wurde kein signifikanter Unterschied bei der Verabreichung anderer Medikamente sowie bei der Anzahl der Patient*innen mit Antibiotikaeinsatz festgestellt. Die Anzahl der Tage, an denen Antibiotika eingesetzt wurden, war signifikant geringer (P=0,037); auch der Krankenhausaufenthalt war deutlich kürzer (P=0,048). Die Sterbefälle während des Krankenhausaufenthalts unterschieden sich nur unwesentlich. Limitierend für diese Studie ist u. a. die eingeschränkte Darstellung der Resultate für unsere Fragestellung (nur P-Wert berichtet) sowie die kleine Teilnehmendenzahl. Die Aussagesicherheit ist allgemein als sehr niedrig zu betrachten.

Auch im RCT von Prins et al. [48] wurde die CRP-gesteuerte antibiotische Behandlung bei Patient*innen mit AECOPD und Einweisung in ein Krankenhaus untersucht. In der Interventionsgruppe wurden Antibiotika eingesetzt, wenn die CRP-Werte bei der Aufnahme ≥ 50 mg/l betragen. Bei CRP-Werten < 50 mg/l wurde kein Antibiotikum verschrieben; allerdings wurden das CRP innerhalb von 24 Stunden erneut bestimmt, und bei einem Anstieg auf ≥ 50 mg/l auch in diesen Fällen eine antibiotische Therapie initiiert. Die Antibiotikatherapie in der Kontrollgruppe richtete sich nach der GOLD-Strategie: wenn die Patient*innen von einer erhöhten Sputumpurulenz in Kombination mit erhöhter Dyspnoe und/oder erhöhtem Sputumvolumen berichteten, oder wenn dies vom/von der behandelnden Arzt/Ärztin in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme beobachtet wurde, kamen Antibiotika zum Einsatz. Wenn Patient*innen nicht in der Lage waren, Speichel abzugeben, und dies auch in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme nicht konnten, wurde dieses als nicht purulent betrachtet. In der CRP-Gruppe wurden weniger Patient*innen mit Antibiotika behandelt, als in der GOLD-Gruppe (31,7% vs. 46,2%, adjusted OR 0,178 (95% KI 0,077; 0,411)). Es zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der sekundären Endpunkte 30-Tage-Behandlungsausfallrate (44,5% vs. 45,5%, adjusted OR 1,146 (95% KI 0,649; 1,187), Zeit bis zur nächsten Exazerbation (32 Tage vs. 28 Tage, adjusted Hazard Ratio 0,878 (95% KI 0,649; 1,187), Dauer des Krankenhausaufenthalts (7 Tage vs. 6 Tage), sowie nach 30 Tagen im Symptom-Score, in der Lebensqualität oder bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Aussagesicherheit wird hier insgesamt als moderat bis hoch eingeschätzt.

Evidenzbeschreibung Sputum

In der systematischen Recherche konnte eine Übersichtsarbeit identifiziert werden [49]. Chen et al. [49] diskutierten, ob die Sputumpurulenz ein geeigneter Marker für die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden bakteriellen Infektion ist. Das Sputum wurde als purulent definiert durch visuelle Beurteilung der Farbe (grün oder gelb). Als Endpunkt wurde das Vorhandensein von potenziell pathogenen Bakterien (PPB) in der Bakterienkultur betrachtet. Verglichen mit mukoidem Sputum zeigte sich bei Purulenz eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine positive Bakterienkultur (670/771 vs. 164/321; RR 2,14 (95% KI 1,25; 3,67); 6 Studien; n = 1 092; I² = 88%; Aussagesicherheit moderat). Die methodische Qualität des Reviews wurde insgesamt als niedrig bewertet.

Siehe auch Evidenzbeschreibung zu Prins et al. [48].

Evidenzbeschreibung Procalcitonin

In zwei der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten wurde der Einfluss einer Procalcitonin-gesteuerten Antibiotikatherapie betrachtet [50,51].

Chen et al. [50] analysierten PCT-basierte Protokolle für den Einsatz von Antibiotika bei Patient*innen mit COPD-Exazerbationen im Vergleich zu einer üblichen Therapie allein. Neun der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Primärstudien gaben als PCT-Cut-Off einen Wert von 0,25 µg/l an; 2/14 Studien nutzten niedrigere PCT-Blutspiegel-Grenzwerte (0,1 und 0,1-0,25 µg/l). Alle Studien wurden in einem Krankenhaus-Setting durchgeführt. Die Länge der Antibiotikagabe konnte in der Interventionsgruppe (PCT-gesteuert) reduziert werden. In einer Metanalyse von 6 RCTs zeigte sich eine MD von -2,01 Tagen ((95% KI -3,89; -0,14); n = 1 334; Aussagesicherheit moderat); aus 2 Beobachtungsstudien ergab sich: MD -1,64 Tage ((95% KI -2,91; -0,36); n = 405; Aussagesicherheit sehr niedrig). In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse zeigte sich jedoch, dass nach Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungsrisiko die Aussagekraft dieser Ergebnisse verringert wurde (beispielsweise Konfidenzintervall kreuzt Null-Wert: MD -1,88 Tage, 95% KI (-3,95; 0,19). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte Länge des Krankenhausaufenthalts, Behandlungsversagen (einschließlich Verschlimmerung der Symptome, Einweisung auf die Intensivstation, Tod und Wiederaufnahme innerhalb von 72 Stunden bis 30 Tagen nach Aufnahme) sowie Gesamtmortalität zeigten sich kaum Vorteile zugunsten der PCT-gesteuerten Therapie. Bei dem Endpunkt atemwegsbedingte Mortalität stellten sich jedoch differente Resultate zwischen den Gruppen dar (21/156 vs. 3/153; RR 0,65 (95% KI 0,11; 3,82; 3 RCT, n = 310; Aussagesicherheit moderat). Die Autor*innen dieser Übersichtsarbeit unterstützen aufgrund ihrer Analysen eine PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie nicht.

Die systematische Übersichtsarbeit von Li et al. [51] verglich eine PCT-gesteuerte Antibiotikastrategie mit einer Standard-Antibiotika-Behandlung bei Patient*innen mit AECOPD. In diese Arbeit wurden teilweise andere Primärstudien als bei Chen et al. [50] eingeschlossen. Die PCT-geführte Antibiotika-Strategie führte zu einer Reduktion von Antibiotika-Verschreibungen (RR 0,55 (95% KI 0,39; 0,76), I² = 93%; 7 RCTs, n = 1 287). In beiden untersuchten Gruppen stellten sich ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte Dauer der Antibiotikaexposition (MD 1,34 (95% KI 2,83; 0,16), I² = 74%; 4 RCTs, n = 710); Antibiotikagebrauch nach Entlassung (RR 1,61 (95% KI 0,61; 4,23), I² = 86%; 3 RCTs, n = 577); klinischer Erfolg (RR 1,02 (95% KI 0,96; 1,08), I² = 0%; 3 RCTs, n = 577); Gesamtmortalität (RR 1,05 (95% KI 0,72; 1,55), I² = 0%; 7 RCTs, n = 1 470); Exazerbation bei der Nachuntersuchung (RR 0,97 (95% KI 0,80; 1,18), I² = 30%; 6 RCTs, n = 975); Wiederaufnahme ins Krankenhaus bei der Nachuntersuchung (RR 1,12 (95% KI 0,82; 1,53), I² = 15%; 5 RCTs, n = 758); Dauer des Krankenhausaufenthalts (MD 0,36 (95% KI 1,36; 0,64), I² = 52%; 7 RCTs, n = 1 074); und unerwünschte Ereignisse (RR 1,33 (95% KI 0,79; 2,23), I² = 0%; 2 RCTs, n = 298) dar. Limitierend für die Interpretation der Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit sind u. a. die sehr niedrig eingeschätzte methodische Qualität sowie die teilweise sehr hohe Heterogenität der metaanalytischen Daten.

Siehe auch Evidenzbeschreibung zu Zou et al. [47].

8.3.3.5 Opiode

Grundlage

Zum Einsatz von Opiaten und Opioiden bei Patient*innen mit COPD wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Für die Dauertherapie konnten zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden [52,53], zum Einsatz von Opiaten und Opioiden in der Akutsituation (Exazerbation) wurde keine Evidenz gefunden, welche die priorisierten Endpunkte der Leitliniengruppe betrachteten.

Evidenzbeschreibung

In der systematischen Übersichtsarbeit von Ekström et al. [52] wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden auf die refraktäre Atemnot, körperliche Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) bei Patient*innen mit COPD im Vergleich zu einer Placebogabe untersucht. Hinsichtlich dem Endpunkt Atemnot zeigten sich mögliche Tendenzen für eine Verbesserung durch den Einsatz von Opioiden (*Opiode gesamt*: SMD -0,35 (95% KI -0,53; -0,17); I² = 78,9%, 12 Studien, n = 200, Aussagesicherheit nicht angegeben; *systemische Opiode*: SMD -0,34 (95% KI -0,58; -0,10); I² = 0%; 8 Studien, n = 118, Aussagesicherheit moderat; *vernebelte Opiode*: SMD -0,39 (95% KI -0,71; -0,07); I² = 78,9%; 4 Studien, n = 82, Aussagesicherheit niedrig). Hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigten sich kaum Effekte nach Opioidgabe (*Opiode gesamt*: SMD 0,06 (95% KI -0,15; 0,28); I² = 70,7%; 13 Studien, n = 149; Aussagesicherheit niedrig; *systemische Opiode*: SMD 0,11 (95% KI -0,17; 0,39); I² = 63,3%; 8 Studien, n = 92; Aussagesicherheit niedrig; *vernebelte Opiode*: SMD -0,01 (95% KI -0,36; 0,34); I² =

78,5%; 6 Studien, n = 69; Aussagesicherheit niedrig). Die HRQL konnte nicht analysiert werden; schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

Auch Barnes et al. [53] betrachteten die Wirksamkeit einer Opioidgabe auf die Atemnot bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Erkrankungen. Als Vergleich wurde die Placebogabe oder eine andere Intervention zur Linderung von Atemnot herangezogen. Eine Subgruppenanalyse des Reviews bezog sich auf Patient*innen mit COPD. Hier ergaben sich kaum Hinweise auf eine mögliche Besserung der Atemnotsymptomatik. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ermittelt mit der (modifizierten) Borg-Skala, verbalen kategorialen Skalen für Atemnot oder visuellen Analogskalen (VAS) für Kurzatmigkeit) ergab eine standardisierte mittlere Differenz (SMD) von -0,49 ((95% KI -1,08; 0,10); $I^2 = 0\%$; 2 Studien, n = 46, Aussagesicherheit nicht angegeben). Nach einer Behandlung mit Opioiden zeigte sich bezüglich der Atemnotsymptomatik ein zusammengefasster SMD von -0,24 ((95% KI -0,48; 0,01); $I^2 = 0\%$; 8 Studien, n = 262, Aussagesicherheit nicht angegeben).

Limitierend für beide Arbeiten ist u. a. die eingeschränkte Direktheit: Es ist fraglich, ob diese Resultate auch auf Patient*innen mit Exazerbation in der Akutsituation übertragbar sind.

8.4 Versorgungskoordination

Einweisung in ein Krankenhaus

- Siehe Kapitel 7.5 (2. Auflage), Empfehlung 7-13 [1].

Entlassmanagement

- Siehe Kapitel 7.5.1 (2. Auflage), Empfehlung 7-14 & 7-15 ff. [1].

Die Leitliniengruppe betont, dass die direkte Anbindung an eine ambulante fachärztliche Versorgung nach einer Behandlung im Krankenhaus organisiert werden soll.

Die Atemwegsliga stellt auf ihren Internetseiten eine Checkliste für die sichere Entlassung von Patient*innen mit COPD zur Verfügung (www.atemwegsliga.de/tl_files/eigene-dateien/informationsmaterial/2020-%20Checkliste%20Entlassmanagement-COPD.pdf).

Aktionsplan

Im Kapitel 7.6 (Empfehlung 7-16) wird die für die 2. Auflage identifizierte Evidenz zum Selbstmanagement und Aktionsplänen auch bei Exazerbationen beschrieben. So beinhaltet ein schriftlicher Aktionsplan beispielsweise individuelle Therapie- und Notfallmaßnahmen. Neben der Erfassung der aktuellen Symptomatik unterstützt der Plan auch das Erkennen von und den Umgang mit akuten Symptomen. [1]

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	Exazerbation einer COPD (engl.: acute exacerbated COPD)
BNP	B-natriuretisches Peptid (engl.: Brain Natriuretic Peptide)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
FEES	Fiberendoskopische Evaluation des Schluckaktes (engl.: fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing)
HRQL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: Health-related Quality of Life)
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRE	multiresistente Erreger
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	engl.: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
O ₂	Sauerstoff
PCT	Procalcitonin
PE	Lungenembolie (engl.: pulmonary embolism)
POCT	engl.: Point-of-Care-Tests
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RoB	Verzerrungsrisiko (engl.: Risk of Bias)
SABA	kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (engl.: short-acting beta2-agonist)
SAMA	kurzwirkende Muskarin-Antagonisten (engl.: short-acting muscarinic antagonist)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (engl.: standardized mean difference)
WMD	gewichtete Mittelwertdifferenz (engl.: weighted mean difference)
VFSS	Videofluoroskopie des Schluckakts (engl.: videofluoroscopic swallowing study)
VTE	venöse Thrombembolie

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-08-17]. DOI: 10.6101/AZQ/000477. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000477>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-06-07]. DOI: 10.6101/AZQ/000478. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000478>.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.1. 2023 [cited: 2023-10-24]. <https://www.awmf.org/regelwerk>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33):A-2154-5.
5. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, Version 6.0. 2024 [cited: 2024-02-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000514. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000514>.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Leitlinienreport, Ergänzung zur 2. Auflage: Kapitel 8 und Kapitel 9. 2024 [cited: 2024-11-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000517. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003>.
8. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370(9589):786–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765528>.
9. Werchan CA, Steele AM, Janssens T, et al. Towards an assessment of perceived COPD exacerbation triggers: Initial development and validation of a questionnaire. Respirology 2019; 24(1):48–54. DOI: 10.1111/resp.13368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003637>.
10. Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, et al. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede. 2019 (Versorgungsatlas-Bericht; Nr. 19/06) [cited: 2019-09-02]. DOI: 10.20364/VA-19.06. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/99/VA_19-06_Bericht-COPD_2019-08-20_V2.pdf.
11. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, et al. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. Respir Med 2016; 114:27–37. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109808>.
12. Kardos P, Vogelmeier C, Worth H, et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: The DACCORD observational study. Respir Med 2017; 124:57–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.02.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284322>.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm COPD - Qualitätszielerreichung 2022. 2024 [cited: 2024-09-18]. https://www.kbv.de/media/sp/DMP_COPD_Ergebnisse_QS.pdf.
14. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie: Registernummer 020-020, Version 4.0. 2021 [cited: 2024-06-27]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html>.
15. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie: Registernummer 020 - 013, Version 3.0. 2024 [cited: 2024-06-26]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-013>.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S3-Leitlinie Brustschmerz – DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung: Registernummer 053 - 023, Version 2.0. 2024 [cited: 2024-11-14]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023>.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, Version 4.0. 2023 [cited: 2023-12-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000510. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000510>.
18. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie: Registernummer 065 - 002, Version 5.5. 2023 [cited: 2024-06-26]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>.

19. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Living Guideline: Registernummer 020 - 007OL, Version 3.0. 2024 [cited: 2024-06-26]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1-Leitlinie Neurogene Dysphagie: Registernummer 030 - 111, Version 4.0. 2020 [cited: 2024-06-26]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-111>.
21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen: Registernummer 020-021, Version 2021-06. 2021 [cited: 2021-06-22]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-021.html>.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018 (NICE Clinical Guideline; 155) [cited: 2020-01-30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>.
23. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH). S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: Registernummer 020-004. Version 2024-01. 2023 [cited: 2024-03-21]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004>.
24. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(6):1243–8. DOI: 10.1183/09031936.00120909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926740>.
25. Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, et al. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? *Journal of thoracic disease* 2013; 5(4):430–4. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991298>.
26. Sadeghi S, Emami Ardestani M, Raofi E, et al. Diagnostic Value of D-dimer in Detecting Pulmonary Embolism in Patients with Acute COPD Exacerbation. *Tanaffos* 2020; 19(4):371–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33959175>.
27. Jiménez D, Agustí A, Taberero E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(13):1277–85. DOI: 10.1001/jama.2021.14846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34609451>.
28. Basri R, Tahir M, Naseem M. Short-term effects of chest physiotherapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Sci (Peshawar)* 2017; 25(3):323–7. <https://www.jmedsci.com/index.php/Jmedsci/article/view/31>.
29. Dobler CC, Morrow AS, Farah MH, et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies in Adult Patients With Exacerbation of COPD: A Systematic Review (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; 21) [cited: 2024-09-23]. DOI: 10.23970/AHRQEPCCER221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657888/>.
30. Valenza MC, Valenza-Pena G, Torres-Sanchez I, et al. Effectiveness of controlled breathing techniques on anxiety and depression in hospitalized patients with COPD: A randomized clinical Trial. *Respir Care* 2014; 59(2):209–15. DOI: 10.4187/respcare.02565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882107>.
31. Torres-Sanchez I, Valenza MC, Cebria I Iranzo MD, et al. Effects of different physical therapy programs on perceived health status in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized clinical trial. *Disabil Rehabil* 2018; 40(17):2025–31. DOI: 10.1080/09638288.2017.1323236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478693>.
32. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, et al. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3):CD008328. DOI: 10.1002/14651858.CD008328.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419331>.
33. Reyckler G, Debier E, Contal O, et al. Intrapulmonary Percussive Ventilation as an Airway Clearance Technique in Subjects With Chronic Obstructive Airway Diseases. *Respir Care* 2018; 63(5):620–31. DOI: 10.4187/respcare.05876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29692351>.
34. Goktalay T, Akdemir SE, Alpaydin AO, et al. Does high-frequency chest wall oscillation therapy have any impact on the infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? A randomized controlled single-blind study. *Clin Rehabil* 2013; 27(8):710–8. DOI: 10.1177/0269215513478226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503735>.
35. Lai Y, Cavalheri V, Sawyer A, et al. Exercise training initiated early during hospitalisation in individuals with chronic obstructive pulmonary disease is safe and improves exercise capacity and physical function at hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2024; 223:107554. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38307320>.
36. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz: Registernummer 001-021, Version 2017-12. 2017 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>.
37. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD004104. DOI: 10.1002/14651858.CD004104.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702957>.

38. Kopsaftis Z, Carson-Chahhoud KV, Austin MA, et al. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1:CD005534. DOI: 10.1002/14651858.CD005534.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31934729>.
39. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, et al. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8):CD011826. DOI: 10.1002/14651858.CD011826.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569680>.
40. McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406052>.
41. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519615>.
42. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3(3):CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553157>.
43. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9):CD001288. DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178099>.
44. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, 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. DOI: 10.1001/jama.2013.5023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695200>.
45. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10):CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30371937>.
46. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *The New England journal of medicine* 2019; 381(2):111–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1803185. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31291514>.
47. Zou Y, Zhu Z, Zhang Y. Significance of serum procalcitonin combined with C-reactive protein in diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and guidance of antibiotics therapy. *International journal of clinical and experimental medicine* 2018; 11(10):11070–8. <http://www.ijcem.com/files/ijcem0080681.pdf>.
48. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; 53(5). DOI: 10.1183/13993003.02014-2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880285>.
49. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD* 2020; 17(3):311–7. DOI: 10.1080/15412555.2020.1766433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32456479>.
50. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020. DOI: 10.1007/s41030-020-00123-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32676981>.
51. Li Z, Yuan X, Yu L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(32):e16775. DOI: 10.1097/MD.00000000000016775. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31393400>.
52. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(7):1079–92. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-034OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803110>.
53. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD011008. DOI: 10.1002/14651858.CD011008.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030166>.