

Aus dem Bereich Pulmologie und Infektiologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. Ralf Ewert)  
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Stefan Felix)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

### Thema

## **Akute Exazerbation der COPD – Verlauf mit vs. ohne Überleitung auf eine intermittierende nichtinvasive Beatmung**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Universität  
Greifswald  
2022

Vorgelegt von: Karoline Koerner  
Geboren am: 18. Juni 1988  
In: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Seyfarth  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Ewert  
Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Fleischmannstraße 8,  
17475 Greifswald, Raum J02. 17  
Tag der Disputation: 14.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>0. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Dyspnoe</b>	<b>10</b>
1.1.1 Differentialdiagnose Dyspnoe	13
<b>1.2 Definition und Klinik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Klassifikation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</b>	<b>17</b>
<b>1.4 Prävalenz und Ätiologie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</b>	<b>20</b>
<b>1.5 Behandlungsstrategien der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</b>	<b>22</b>
1.5.1 Präventive Maßnahmen	22
1.5.2 Pharmakologische Therapie	23
1.5.3 Nichtpharmakologische Therapie	27
<b>1.6 Chronisch respiratorische Insuffizienz bei COPD</b>	<b>28</b>
1.6.1 Hypoxische und hyperkapnische respiratorische Insuffizienz	28
1.6.2 Diagnostik	30
1.6.3 Langzeitsauerstofftherapie	31
1.6.4 Intermittierende nichtinvasive Beatmung	33
<b>1.7 Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>40</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>41</b>
<b>2.1 Patienten</b>	<b>41</b>
<b>2.2 Datenerhebung</b>	<b>42</b>
<b>2.3 Untersuchungsmethoden</b>	<b>48</b>
2.3.1 Spirometrie	48
2.3.2 Ganzkörperplethysmographie und Diffusionskapazität	49
2.3.3 Blutgasanalyse	51
2.3.4 Nicht invasive Beatmung	53
<b>2.4 Statistische Methoden</b>	<b>56</b>

2.4.1 Limitationen der Arbeit	56
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
<b>3.1 Klinische Charakteristika und demografische Daten des Gesamtkollektivs</b>	<b>58</b>
<b>3.2 Blutgasanalytische Parameter</b>	<b>67</b>
3.2.1 Parameter zur Krankenhausaufnahme	67
3.2.2 Parameter zur Krankenhausentlassung	71
3.2.3 Verlaufs-BGA nach Krankenhausentlassung	76
<b>3.3 Beatmungsparameter</b>	<b>80</b>
<b>3.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Beatmungszeit</b>	<b>84</b>
<b>3.5 Verlaufskontrolle des Gesamtkollektivs über ein 2-Jahres-Follow-up</b>	<b>84</b>
<b>3.6 Gesamtüberleben</b>	<b>86</b>
<b>3.7 Notwendigkeit der Rehospitalisierung</b>	<b>88</b>
<b>3.8 Prädiktoren für ein vorzeitiges Versterben</b>	<b>89</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>90</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>105</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>107</b>
<b>7. ANLAGEN</b>	<b>122</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>125</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>127</b>
<b>10. ANHANG</b>	<b>129</b>
<b>Danksagung</b>	<b>130</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>131</b>

<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>132</b>
<b>Publikation zur Dissertation</b>	<b>133</b>

## 0. Abkürzungsverzeichnis

ACOS	Asthma COPD Overlap Syndrome
AECOPD	Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenkrankheit
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ARF	Acute Respiratory Failure, akute respiratorische Insuffizienz
ATS	American Thoracic Society
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BODE Index	Body-mass-index, Obstruction, Dyspnoea, Exercise capacity
Bzw.	Beziehungsweise
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
CHF	Chronic Heart Failure, chronische Herzinsuffizienz
CKI	Charlson-Komorbiditätsindex
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CR 10	10 Category Ratio
CRF	Chronic Respiratory Failure, chronisch respiratorische Insuffizienz
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, CO-Transferfaktor
DRG's	Diagnosis Related Groups

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Engl.	Englisch
EOS	End of Study
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FRC <sub>pleth</sub>	Plethysmographische funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease, globale Initiative für obstruktive Lungenerkrankungen
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Standardbicarbonat
HI-NIV	High Intensity-Non Invasive Ventilation
HKT	Hämatokrit
HR	Hazard Ratio
ICM	Integrated Company Manager
ICS	Inhaled Corticosteroids
IMC	Intermediate Care
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
iPEEP	Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
JAMA	Journal of the American Medical Association
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long Acting beta-adrenergic Agonist, langwirksames Sympathomimetikum
Lac	Lactat
LAMA	Long Acting Muscarine Antagonist, langwirksames Anticholinergikum
LAURIS	Labor-Anforderungs-und-Resultate- Informationssystem

LTH-NIV	Long Term Home-Non-Invasive Ventilation, Langzeit-nicht-invasive Beatmungstherapie
LTOT	Long Term Oxygen Therapy, Langzeitsauersofftherapie
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDP	Multidimensional Dyspnoea Profile
MEF	Mean Expiratory Flow
MMRC	Modified Medical Research Council Skala
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation, nicht- invasive Überdruckbeatmung
NIV	Non-Invasive Ventilation, nicht-invasive Beatmung
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
P	Druck
paCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCV 13	Pneumococcal conjugate vaccine 13
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PEF	Peak Expiratory Flow
PH	Potentia hydrogenii
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPSV 23	Pneumococcal polysaccharide vaccine 23
R <sub>aw</sub>	Atemwegswiderstand
RCT	Randomized Controlled Trail
R <sub>eff</sub>	Effektiver Atemwegswiderstand
R <sub>tot</sub>	Totaler Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SABA	Short Acting Beta-adrenergic Agonist, kurzwirksames Sympathomimetikum
SAMA	Short Acting Muscarine Antagonist, kurzwirksames Anticholinergikum

SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
sR <sub>eff</sub>	Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand
TLC	Totale Lungenkapazität
UMG	Universitätsmedizin Greifswald
V	Volumen
VA	Alveolarvolumen
VC	Vitalkapazität
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Dyspnoe

Dyspnoe ist ein häufiges Symptom bei der Versorgung von Patienten<sup>1</sup> im klinischen und präklinischen Bereich. In der allgemeinmedizinischen Praxis konsultieren bis zu 3,9% der Patienten den Arzt aufgrund von Luftnot [1]. Im Jahr 2013 veröffentlichte die Charité Berlin einen Artikel zu einzelnen Häufigkeiten ausgewählter Leitsymptome, mit denen sich Patienten in der Notaufnahme vorstellen. In die Studie konnten 34.333 Patienten eingeschlossen werden, von denen 7,4% primär von Atembeschwerden berichteten [2]. International ausgerichtete medizinische Fachgesellschaften schätzen, dass bis zu 50% der schwer erkrankten Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, an Dyspnoe leiden [3]. In der ambulanten Versorgung liegt die Prävalenz der Luftnot bei bis zu 25% [3, 4].

In einem 1999 von der American Thoracic Society (ATS) veröffentlichten Statement wird Dyspnoe wie folgt definiert [5]: „Der Begriff Dyspnoe beschreibt die subjektive Wahrnehmung von Atembeschwerden, welche qualitativ verschiedene Empfindungen unterschiedlicher Intensität einschließt. Diese Wahrnehmung hängt von verschiedenen physiologischen, psychologischen, sozialen und auch umweltassoziierten Faktoren ab und kann sekundäre physiologische Reaktionen und Verhaltensänderungen hervorrufen.“

Die ATS definiert Dyspnoe als ein Symptom, bei dem der subjektiven Wahrnehmung der Atembeschwerden die größte Rolle zugesprochen wird. Dennoch verweist das überarbeitete Konsensuspapier der ATS bereits auf die Annahme, dass die Reizung verschiedener Afferenzen zu ebenso verschiedenen sensorischen Qualitäten führt [3]. Seit einigen Jahren wird zunehmend anerkannt, dass verschiedene Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems, unterschiedliche „Dyspnoen“ hervorrufen [6-8]. Die Qualität der Empfindung erlaubt somit möglicherweise Rückschlüsse auf die ursächliche Erkrankung [3].

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern immer alle Geschlechter angesprochen. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat rein redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Die Intensität der Symptomatik korreliert hierbei nicht mit der Qualität, also dem bewussten Empfinden der Dyspnoe [8, 9]. Auch der zeitliche Verlauf der Luftnot ist assoziiert mit der ihr zugrunde liegenden Pathologie [10].

Das multidimensionale Modell der Dyspnoe unterscheidet zwischen sensorischen Komponenten und affektiven Dimensionen. Die sensorische Komponente beschreibt hierbei die Qualität der Dyspnoe, welche von Patienten angegeben wird. Hierunter fallen Deskriptionen wie Lufthunger, erschwerte Atmung und Brustenge. Unter der affektiven Dimension wird die unmittelbare Missempfindung beziehungsweise die Intensität der Luftnot verstanden. Die emotionale Reaktion, welche aus dem Dyspnoeerleben resultiert, wird als kognitive Antwort gewertet und gehört ebenfalls zur affektiven Dimension. Diese Emotionen können sich als Angst, Frustration, Depression und Wut manifestieren [6, 7, 11, 12]. Um alle Komponenten des Leitsymptoms Atemnot zu erfassen, entwickelten Banzett et al. das multidimensionale Dyspnoe Profil (MDP). Das MDP ermöglicht die situations- und zeitspezifische Erfassung der affektiven sowie der sensorischen Komponente der Dyspnoe [11].

Neben dem MDP existieren weitere Instrumente zur Graduierung der Dyspnoe. Die ATS-Skala – synonym zur modified Medical Research Council-Skala (mMRC-Skala) – erhebt den Schweregrad der Luftnot in Abhängigkeit von der körperlichen Belastbarkeit (Tabelle 1). Bereits Mahler et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass die klinische Bewertung der Luftnot mittels mMRC-Skala signifikant mit den physiologischen Parametern der Lungenfunktionsuntersuchung korreliert [13].

Tabelle 1: ATS-Skala [13, 14]

<b>ATS Grad</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Beschreibung</b>
0	keine Dyspnoe	keine Beschwerden beim zügigen Gehen in der Ebene oder leichtem Anstieg
1	mild	Kurzatmigkeit beim zügigen Gehen in der Ebene oder leichtem Anstieg
2	mäßig	aufgrund von Kurzatmigkeit langsames Gehen in der Ebene als Altersgenossen oder bei eigenem Gehtempo Pausen zum Luftholen nötig
3	schwer	nach einigen Minuten oder 100m Gehen im Schritttempo Pausen erforderlich
4	sehr schwer	aufgrund von Kurzatmigkeit kann das Haus nicht verlassen werden; Luftnot bereits beim An- und Ausziehen

Wegbereitend für die mMRC-Skala war Dr. C. M. Fletscher, der bereits im Jahr 1952 im Rahmen einer experimentellen Studie zur Diagnostik von pulmonalen Emphysemen, das Symptom Dyspnoe mit 1 bis 5 Punkten graduierte [15].

Bei der Borg-Dyspnoe-Skala (Tabelle 2) erfolgt die Einteilung des Schweregrads der belastungsabhängigen Dyspnoe mit Hilfe einer 10 Category Ratio (CR 10) von Stufe 0 bis 10 zehn. Hierbei entspricht die 0 der Empfindung „überhaupt keine Luftnot“ und die 10 der Empfindung „maximal empfundene Luftnot“. Die ursprüngliche Borg-Skala („Rating of perceived exertion“) wurde entwickelt, um das subjektive Anstrengungsempfinden unter körperlicher Belastung zu objektivieren [16]. Analog zur Herzfrequenz (60-200 /min) werden die Punkte 6 bis 20 vergeben. Sechs Punkte entsprechen „sehr, sehr leichter Anstrengung“ und 20 Punkte „sehr, sehr schwerer Anstrengung“. Die modifizierte Borg-Skala ist intuitiver und lässt sich besser auf Symptome wie Luftnot und Schmerz anwenden [16].

Tabelle 2: Borg-Dyspnoe-Skala (CR 10) [16, 17]

<b>Subjektives Dyspnoeempfinden</b>	
0	überhaupt nicht wahrnehmbar
0,5	sehr, sehr leicht
1	sehr leicht
2	leicht
3	mäßig
4	ziemlich
5	schwer
6	sehr schwer Stufe 1
7	sehr schwer Stufe 2
8	sehr schwer Stufe 3
9	sehr, sehr schwer
10	maximal

In den folgenden Abschnitten wird zunächst näher auf die Klassifikation der Dyspnoe und auf zugrunde liegende Erkrankungen eingegangen. Weiterhin werden die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, engl. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ihre Stadieneinteilung, Symptomatik sowie ihre Behandlung näher betrachtet.

### 1.1.1 Differentialdiagnose Dyspnoe

Das frühzeitige Erkennen der vitalen Bedrohung bei Patienten mit akuter Luftnot sowie die umgehende Einleitung wichtiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sind für das Überleben des Patienten von führender Bedeutung, da die Durchführung einer nicht indizierten Behandlung bei Patienten mit akuter Dyspnoe mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist [18]. Um eine möglichst genaue Diagnose stellen zu können, ist es hilfreich das Auftreten der Dyspnoe in Abhängigkeit der möglichen zugrunde liegenden Pathogenese, des zeitlichen Verlaufes sowie der äußeren Umstände zu verstehen.

Den zeitlichen Verlauf betrachtend lässt sich die Luftnot in eine akute, subakute sowie chronische Form einteilen. Zu den äußeren Einflussfaktoren gehören körperliche Belastungssituationen (Anstrengung vs. Ruhe), psychische Faktoren und Umweltexpositionen. Pathophysiologisch kommen in erster Linie kardiale und pulmonale Störungen in Betracht. Es existieren jedoch auch eine Vielzahl extrakardiopulmonaler Ursachen, welche stets in die Überlegungen der Differentialdiagnostik mit einbezogen werden sollten [19].

Als akute Dyspnoe wird eine plötzlich oder innerhalb von Sekunden bis Stunden auftretende Luftnot verstanden [20]. Die plötzliche Verschlechterung einer vorbestehenden respiratorischen Symptomatik kann ebenfalls zur akuten Luftnot gezählt werden, sie ist jedoch in der Literatur nicht einheitlich definiert. Im Gegenteil hierzu ist die chronische Luftnot durch eine Persistenz über Wochen bis Monate sowie einen zeitlich schleichenden Beginn gekennzeichnet. Auch wenn die Ursachen der akuten Dyspnoe vielfältig sind, ist die kardiopulmonale Genese führend [21-23]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Ray et al. die Ursachen für akute Dyspnoe mit einhergehendem akutem respiratorischem Versagen, engl. acute respiratory failure (ARF). In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche das 64. Lebensjahr vollendet hatten. Als die drei häufigsten Gründe für ein ARF werden das kardiale Lungenödem (43%), die ambulant erworbene Pneumonie (35%) und die Exazerbation einer vorbestehenden COPD (32%) genannt. Weitaus weniger Patienten erlitten ein thromboembolisches Ereignis (18%) oder die Exazerbation eines Asthmas (3%) [18].

Betrachtet man die Verteilung der Diagnosen bei akuter Luftnot in verschiedenen Altersklassen, ergibt sich eine andere Häufigkeitsverteilung. In der Altersklasse der 18- bis 44-jährigen ist die Exazerbation des Asthmas (14,8%) die häufigste Ursache für akute Luftnot. Der nicht näher beschriebene Brustschmerz (5,6%), die akute Bronchitis (4,2%), sowie Angsterkrankungen (3,6%) sind in dieser Gruppe verhältnismäßig oft vertreten. In der Altersklasse der über 80-jährigen ist die chronische Herzinsuffizienz, engl. chronic heart failure (CHF), mit 15,9%, neben den nicht näher bezeichneten Erkrankungen der unteren Atemwege (20,9%), eine der führenden Ursachen für akute Dyspnoe [24].

Pratter et al. veröffentlichten eine Arbeit über die Ursachen der chronischen Dyspnoe bei Patienten, die sich bereits in pulmologischer Behandlung befanden. Bei 58 von 85 Patienten ließ sich entweder eine COPD, ein Asthma bronchiale, eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine Kardiomyopathie als Auslöser der chronischen Luftnot finden [25]. Aktuelle Studien bestätigen diese Ergebnisse im Wesentlichen. So sind das Asthma bronchiale, die COPD sowie die chronische Herzinsuffizienz die häufigsten Ursachen für chronische Luftnot [1].

Die Vielzahl der zugrunde liegenden Störungen der Atmung soll in den folgenden Absätzen zusammengefasst werden. Als Grundlage dient Herold's Lehrbuch „Innere Medizin“ aus dem Jahr 2019 [26]. Betrachtet man die Lungenfunktion, wird zwischen Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsstörungen der Lunge unterscheiden.

Bei den Ventilationsstörungen liegen entweder eine reduzierte oder eine vermehrte Bewegung von Luft in und aus den Atemwegen vor. Ferner lassen sich die Ventilationsstörungen in obstruktive und restriktive Formen unterteilen. Bei den obstruktiven Ventilationsstörungen kommt es durch eine Verengung oder Verlegung der oberen oder der unteren Atemwege zu einer Atemflusslimitierung. Mögliche Ursachen sind ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), Tumoren, Aspiration oder ein Bolusgeschehen. Die endobronchiale Obstruktion entspricht der Verengung der unteren Atemwege. Bei Erkrankungen wie der COPD und dem Asthma bronchiale kommt es zu einer Bronchokonstriktion, Schleimhautschwellung, Mukostase und Dyskriinie. Restriktive Ventilationsstörungen werden häufig durch eine pulmonale (z.B. Lungenfibrose) oder pleurale (z.B. Pleuraerguss) Einschränkung hervorgerufen. Unter der Restriktion versteht man das Unvermögen der Lunge sich auszudehnen. Neuromuskuläre Störungen wie Myastenia gravis oder amyotrophe Lateralsklerose verursachen durch eine muskuläre Dysfunktion eine thorakale Restriktion. Erworbene oder angeborene Fehlstellungen des knöchernen Thoraxes (z.B. Kyphoskoliose) und extrathorakale Ursachen wie

Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder schwere Adipositas, etwa beim Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS), können gleichfalls eine Ventilationsstörung hervorrufen. Die kompensatorische Hyperventilation bei metabolischer Azidose im Zusammenhang mit einem hyperglykäm entgleisten Diabetes mellitus stellt ebenfalls eine Ventilationsstörung dar.

Den Diffusionsstörungen liegt eine Reduktion der Diffusionskapazität und des Transferkoeffizienten zugrunde. Die Diffusionskapazität ist definiert als die „Gasmenge, die pro Zeiteinheit und alveolokapillärer Druckdifferenz ins Kapillarblut diffundiert“ [26]. Der Transferkoeffizient hingegen entspricht der „Diffusionskapazität bezogen auf das ventilerte Alveolarvolumen“ [26]. Bei der Lungenfibrose kommt es zu fibrösen Umbauprozessen der alveolokapillären Membran. Je nach ursächlicher Erkrankung gehen diese Umbauprozesse ausschließlich mit einer interstitiellen oder kombiniert interstitiell-alveolarepithelialen Schädigung einher. Das Lungenemphysem ist durch eine Destruktion der Alveolarwand gekennzeichnet. Infolgedessen kommt es zu einer irreversiblen Erweiterung der Lufträume des gasaustauschenden Anteils der Atemwege und zu einer reduzierten Diffusionskapazität. Das Lungenemphysem ist assoziiert mit der COPD und in seltenen Fällen mit einem Mangel an Proteaseinhibitor Alpha-1-Antitrypsin. Entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseninhibitoren zugunsten der Proteasen, wird Alveolarepithel enzymatisch abgebaut. Das Lungenödem ist eine weitere Erkrankung, die den Diffusionsstörungen zuzuordnen ist. Hierbei kommt es zu einem Flüssigkeitsübertritt aus den Lungenkapillaren in das Interstitium und in die Lungenbläschen. Am häufigsten findet sich hier eine kardiale Genese. Herzinfarkt, Myokarditis, hypertone Krisen, Herzrhythmusstörungen und dekompenzierte Klappenvitien können zu einer Linksherzinsuffizienz führen, aufgrund derer es zu einem Druckanstieg im Lungenkreislauf und zu einem Übertreten von Plasmaflüssigkeit in das Interstitium oder in die Alveole kommt.

Die dritte Gruppe der Atemfunktionsstörungen sind die Perfusionsstörungen. Bei der Lungenarterienembolie kommt es durch einen abgelösten Thrombus aus dem venösen Stromgebiet zu einem Verschluss einer Lungenarterie. Neben der Störung der arteriellen Blutzufuhr kann es im Rahmen von destruktiven Lungenerkrankungen wie dem bereits erwähnten Lungenemphysem, durch Rarefizierung der Kapillaren, zu einer Kapillarbettinsuffizienz mit herabgesetzter Perfusion kommen. In dem vorherigen Absatz wurde bereits das kardiale Lungenödem bei akuter Linksherzinsuffizienz beschrieben. Der Druckanstieg in der Lunge resultiert aus einer Störung des venösen Abflusses über

die Pulmonalvenen in das linke Atrium. Das Krankheitsbild der linksventrikulären Dekompensation zeigt, dass die einzelnen Störungen der Lungenfunktion keinesfalls pathognomonisch für eine bestimmte Gruppe an Erkrankungen sind.

## 1.2 Definition und Klinik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (GOLD) definiert die COPD als eine „vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine persistierende respiratorische Symptomatik sowie Atemflussminderung aufgrund einer progressiven Atemwegsobstruktion und bzw. oder Destruktion von Lungenparenchym entsteht. Diese Umbauprozesse sind assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, welche durch die Inhalation schädlicher Gase oder Partikel ausgelöst und primär durch Zigarettenrauch verursacht wird“ [27].

Die globale Initiative für COPD wurde 2001 zusammen mit Vertretern der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des National Heart, Lung und Blood Institute (NHLBI) gegründet. Ziel dieser Initiative ist die globale Optimierung der Prävention und der Behandlung der COPD, um letztlich die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken [28]. Der GOLD-Report soll somit als Grundlage für die Verfassung nationaler Leitlinien dienen.

Zu den Leitsymptomen der COPD gehören primär respiratorische Symptome wie andauernder Husten, Dyspnoe und eine vermehrte Sputumproduktion. Bis zu 30% der an COPD erkrankten Patienten geben Husten mit Auswurf an. Chronischer Husten entspricht häufig der klinischen Frühmanifestation der COPD [27]. Bei mittelschweren und schweren Stadien der Erkrankung können ein verlängertes Expirium, Giemen, Pfeifen und Brummen vorliegen. Darüber hinaus können Zeichen der Lungenüberblähung wie ein tieferstehendes Diaphragma, eine fassartige Konfiguration des Thoraxes und Einziehungen im Bereich der Flanken bestehen [29]. Das Phänomen der stillen Lunge, engl. silent lung, entspricht dem auskultatorischen Korrelat der Lungenüberblähung im Zusammenhang mit emphysematischen Umbauten [26]. Bei einem Großteil, der an COPD erkrankten Patienten lässt sich mindestens eine Komorbidität diagnostizieren [30, 31]. Über 50% der Patienten weisen vier oder mehr Erkrankungen auf [30]. Betrachtet man die Komorbiditäten genauer ist festzustellen, dass

die Mehrzahl der Patienten an Erkrankungen kardiovaskulären Ursprunges leidet. Hierzu zählen entsprechend ihrer Häufigkeit arterielle Hypertension (47,7%), Herzinsuffizienz (29,5%), koronare Herzerkrankung (14,6%) und kardiale Arrhythmien (5,1%) [31]. Neben den kardiovaskulären Erkrankungen lässt sich auch eine deutlich erhöhte Prävalenz für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Osteoporose und Hyperlipidämie beobachten [30, 32]. Nahezu die Hälfte der an COPD erkrankten Patienten weist darüber hinaus ein begleitendes metabolisches Syndrom auf [33]. Eine wichtige Bedeutung hat die COPD als Risikofaktor für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigung [34]. Singh et al. untersuchten den möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer COPD und dem Auftreten von mild cognitive impairment (MCI). Die Autoren fanden eine positive Korrelation zwischen der Dauer einer COPD und dem Risiko für MCI, wobei Patienten, bei denen die Diagnosestellung einer COPD über fünf Jahre zurücklag, das höchste Risiko für MCI aufwiesen [34].

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle konstatieren, dass die Zunahme der Anzahl begleitender Erkrankungen bei an COPD erkrankten Patienten mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist. Der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen sollte daher besondere Aufmerksamkeit zukommen [31].

### 1.3 Klassifikation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die Einteilung des Schweregrades der COPD richtet sich primär nach dem jährlichen GOLD-Report und den davon abgeleiteten nationalen Leitlinien [27, 29]. Die Intention der umfassenden Beurteilung der COPD besteht darin, die Schwere der Erkrankung anhand der Atemwegsobstruktion und die Auswirkung auf die Patientengesundheit sowie auf das Risiko weiterer Krankheitsereignisse zu objektivieren [27].

Zur Sicherung der Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung werden die postbronchodilatatorische Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und der Tiffeneau-Index mittels Spirometrie bestimmt [27]. Die  $FEV_1$  entspricht dem Volumen, welches nach maximaler Inspiration forciert innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Physiologische Werte liegen hier bei  $\geq 90\%$  des altersgeschlechtsspezifischen Normwertes. Der Tiffeneau-Index beschreibt das Verhältnis der  $FEV_1$  zur Vitalkapazität (VC), ausgedrückt in Prozent der VC. Normwerte liegen hier bei  $\geq 70\%$ . Die VC dient vor allem der Unterscheidung zwischen restriktiven und obstruktiven Erkrankungen [26]. In

der nachfolgenden Tabelle 3 ist die GOLD-Klassifikation des Schweregrades der Atemwegsobstruktion bei an COPD erkrankten Patienten mit einem Tiffeneau-Index unter 70% zusammengetragen.

Tabelle 3: COPD-Stadieneinteilung nach GOLD [27]

<b>Stadieneinteilung der COPD anhand der GOLD-Klassifikation bei Patienten mit einem Tiffeneau-Index &lt; 70% nach inhalativer Gabe eines Bronchodilatators</b>		
GOLD 1	mild	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Soll
GOLD 2	mittelschwer	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% Soll
GOLD 3	schwer	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% Soll
GOLD 4	sehr schwer	FEV <sub>1</sub> < 30% Soll

Die spirometrisch erhobene FEV<sub>1</sub> hat eine Sensitivität von über 90% und ist ein wichtiger Parameter zur Detektion einer Atemwegsobstruktion [35]. In den letzten Jahren findet sich jedoch eine vermehrte Evidenz dafür, dass die FEV<sub>1</sub> eine geringe Korrelation mit den subjektiven Beschwerden und der Symptomatik der Patienten aufweist. Da sich die COPD klinisch sehr unterschiedlich manifestieren kann, hat sich gezeigt, dass die Spirometrie allein nicht geeignet ist, um eine individuelle Therapie für den Patienten festzulegen [36-39]. Basierend auf dieser Erkenntnis erfolgte 2017 eine grundlegende Überarbeitung der GOLD-Klassifikation. Bis zu dieser Version erfolgte die Therapieplanung unter Einbeziehung der spirometrisch ermittelten Lungenfunktion. Die für die Therapieplanung neu eingeführte ABCD-Klassifikation (Abbildung 1) berücksichtigt seit dieser Revision ausschließlich die Symptomatik und das Exazerbationsrisiko der Patienten. Die Spirometrie dient weiterhin der Feststellung der Atemflussminderung und damit der Schwere der Obstruktion [40].

In das ABCD-Beurteilungsinstrument fließen demnach die Symptome des Patienten ein. Um diese Symptome zu objektivieren, wird die Anwendung validierter Fragebögen empfohlen [27]. Zur Graduierung der Dyspnoe kann die bereits in Kapitel 1.1 vorgestellte mMRC-Skala verwendet werden. In Abhängigkeit vom angegebenen Schweregrade (0-5) wird der Patient einer der Gruppen (ABCD) zugeordnet. Neben dem Symptom der Luftnot sollen Patienten auch auf andere Symptome wie Husten, thorakale Enge, Verschleimung und die subjektive Lebensqualität getestet werden. Zur Verfügung stehen hier der COPD Assessment Test (CAT) sowie der COPD Control Questionnaire Test

(CCQ). Analog zum Schweregrad der mMRC-Skala erfolgt die Zuordnung in die einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von der erreichten Punktzahl. Die anamnestisch erhobene Anzahl an Exazerbationen ordnet Patienten mit einem geringen Exazerbationsrisiko den Gruppen A/B und Patienten mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko entsprechend den Gruppen C/D zu. Patienten mit geringer Symptomlast werden den Gruppen A/C, Patienten mit hoher Symptomlast den Gruppen D/B zugeteilt [27, 29].

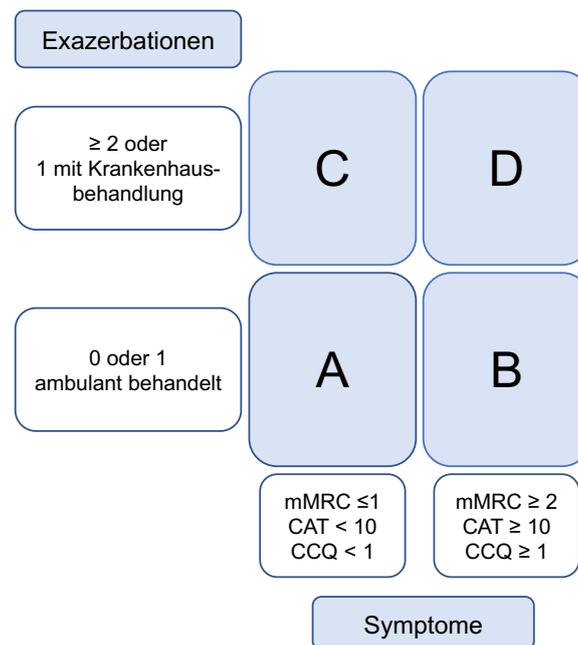


Abbildung 1: Einteilung in die Gruppen A, B, C und D nach GOLD-Richtlinien [27]

Celli et al. konnten zeigen, dass eine multidimensionale Schweregradeinteilung der COPD besser geeignet ist als die isolierte Betrachtung der FEV<sub>1</sub>, um tödliche Ereignisse bzw. schwere Krankheitsverläufe vorherzusagen [41]. Aus einer Vielzahl möglicher Prädiktoren konnten die am stärksten mit der 1-Jahres-Mortalität assoziierten Prädiktoren herausgearbeitet werden. Der von der Arbeitsgruppe erstellte BODE-Index (B: body-mass-index, O: obstruction, D: dyspnoea, E: exercise capacity) evaluiert den Körpermasseindex, die FEV<sub>1</sub>, die Atemnot mittels mMRC-Skala sowie die körperliche Belastbarkeit in einem Sechs-Minuten-Gehtest. Insgesamt können für die Variablen minimal null und maximal zehn Punkte vergeben werden. Celli et al. teilten die zehn

Punkte in Quartile (z.B. Quartil I entspricht 1 bis 2 Punkten) ein und beobachteten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Quartils und dem Anstieg der Sterblichkeit. Ein Index von sieben bis zehn Punkten (Quartil IV) ist mit einer 80-prozentigen Mortalitätsrate assoziiert. Der BODE-Index (Tabelle 4) lässt sich ohne aufwendige Verfahren im klinischen Alltag anwenden und weist eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf die Sterblichkeit von an COPD erkrankten Patienten auf [41].

Tabelle 4: BODE Index [41]

<b>Variablen und Punktwerte zur Berechnung des BODE Index</b>				
Variable	Punkte des BODE Index			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% des vorhergesagten)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Gelaufene Strecke in sechs min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤149
mMRC Dyspnoe Skala	0-1	2	3	4
Body-Mass-Index	> 21	≤ 21		

#### 1.4 Prävalenz und Ätiologie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Gemäß der WHO leiden weltweit aktuell ca. 65 Millionen Menschen an mittelschwerer bis schwerer COPD, wobei die meisten zur Verfügung stehenden Daten aus Nationen mit hohem Landeseinkommen stammen. Diametral hierzu tritt die Mehrzahl der COPD-Todesfälle in Ländern mit mittlerem und niedrigem Landeseinkommen auf [42].

Die Global Health Observatory Daten der WHO aus dem Jahr 2016 zeigen, dass die COPD mit jährlich 3 Millionen Todesfällen auf Platz 3 der zehn häufigsten Todesursachen weltweit liegt [43]. In Europa starben im selben Jahr ca. 349.000 Menschen an den Folgen der COPD. Dies entspricht 11,6% der weltweiten COPD-Todesfälle [43].

In einer Querschnittsanalyse des Robert-Koch-Instituts aus den Jahren 2014 und 2015 wurde die 12-Monats-Prävalenz der COPD in Deutschland untersucht. Die Stichprobe setzte sich aus 22.702 zufällig ausgewählten Teilnehmern aus 103 Gemeinden zusammen. Entsprechend den Ergebnissen der Studie liegt die 12-Monats-Prävalenz bei Erwachsenen im Durchschnitt bei annähernd 6%. Betrachtet man die Prävalenz in Abhängigkeit des Geschlechts, Alters und des Bildungsstatus, ist festzustellen, dass sie bei Männern im mittleren Alter und geringem Bildungsstatus mit 12.1% mehr als doppelt

so hoch ist wie die Durchschnittsprävalenz. In allen Bildungsgruppen findet sich eine deutlich erhöhte 12-Monats-Prävalenz bei den über 65-jährigen Frauen (9,4% bis 11,2%) und Männern (11,6% bis 15,5%) [44].

Das statistische Bundesamt registrierte im Kalenderjahr 2017 ca. 64.000 Todesfälle in Deutschland, die auf eine Erkrankung der Atemwege zurückzuführen waren. Bei mehr als der Hälfte dieser Fälle (35.000) lag eine chronische Erkrankung, Asthma bronchiale ausgeschlossen, der unteren Atemwege vor [45].

Es gilt als erwiesen, dass die Inhalation von toxischen Gasen und Feinstaubpartikeln den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD darstellt [27, 42, 46]. Bereits im Jahr 1977 zeigten Fletcher C. und Peto R., dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikante Atemwegsobstruktion entwickeln [47]. In den Industrienationen gilt die Inhalation von Zigarettenrauch als größter Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD [48-50]. Dennoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass Personen, die niemals geraucht haben, einen wesentlichen Anteil der an COPD erkrankten ausmachen [51]. So zeigen beispielsweise Daten aus Tansania, dass neben der Inhalation von Tabak ein weiteres Risiko durch die Luftverschmutzung in schlecht ventilierten Räumlichkeiten besteht. Ursächlich hierfür ist die Verbrennung von Biomasse zum Kochen bzw. Heizen [52]. Die WHO schätzt, dass weltweit 3 Milliarden Menschen auf die Verbrennung von Kohle, Holz, Ernteabfällen und Dung angewiesen sind, von denen jedes Jahr 4 Millionen an den gesundheitlichen Folgen versterben [53]. Ungefähr ein Viertel der Todesfälle, der an COPD erkrankten Erwachsenen in Entwicklungs- und Schwellenländern, ist hierauf zurückzuführen [53]. Ein niedriger sozioökonomischer Status ist mit einer erhöhten Inzidenz von COPD assoziiert [54]. Daten aus Schweden zeigen, dass eine geringe berufliche Qualifikation und ein niedriges Einkommen mit einem höheren Risiko für Hospitalisierungen aufgrund schwerer Verläufe der COPD einhergehen [55].

Eine Multicenterstudie um Savanes et al. untersuche mögliche frühkindliche Einflussfaktoren auf die spätere pulmonale Morbidität. Elterliches Asthma, kindliches Asthma, schwere Atemwegsinfektionen vor dem fünften Lebensjahr und mütterliches Rauchen konnten mit einer deutlich reduzierten FEV<sub>1</sub> im Erwachsenenalter und einem höheren Risiko für COPD in Zusammenhang gebracht werden [56].

Abschließend ist zu erwähnen, dass neben den beschriebenen Umwelteinflüssen auch eine genetische Prädisposition Auswirkungen auf die Krankheitsentwicklung hat [27]. Der schwere Alpha-1-Antitrypsinmangel ist ein genuiner Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD, wengleich der Anteil dieser Patienten unter den an COPD erkrankten gering ist

[57, 58]. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass auch die genetische Diversität einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. So können Punktmutationen in proteinkodierenden Bereichen der Desoxyribonukleinsäure etwa beim Einzel-Nukleotid-Polymorphismus zu Sequenzvarianten führen. Einige dieser Genvarianten verursachen Funktionsänderungen der Proteine und können sich sowohl pathogen als auch protektiv auf die Entstehung einer COPD auswirken [59, 60].

## 1.5 Behandlungsstrategien der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

### 1.5.1 Präventive Maßnahmen

Derzeit gelten in Deutschland und Österreich die Behandlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Atemwegsliga. Die zuletzt im Jahr 2018 überarbeitete Fassung bezieht sich maßgeblich auf den im Jahr 2017 revidierten GOLD-Report. Neben den Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der COPD, befasst sich die Leitlinie mit präventiven Maßnahmen, Möglichkeiten der pulmonalen Rehabilitation, operativen Behandlungsstrategien und dem Management der Exazerbation [29].

Da die COPD eine Erkrankung ist, die in erster Linie durch Tabakkonsum verursacht wird, liegt es nahe, dass der Verzicht auf Tabak eine der effektivsten Maßnahmen zur Prävention sowie zur Abwehr eines weiteren Voranschreitens der COPD ist [29, 61]. In klinischen Studien konnten sowohl für Nikotinersatzstoffe in Form von Kaugummis, Pflastern und Aerosolen als auch für das Antidepressivum Bupropion erhöhte Nikotinabstinenzraten nachgewiesen werden [62, 63]. Neben der pharmakologischen Unterstützung führt bereits die ärztliche Beratung zu einer Besserung der Nikotinabstinenzraten [64]. Zu den weiteren präventiven Therapieoptionen der COPD gehören die Schutzimpfung gegen Influenzaviren und gegen das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* [29]. In einer Studie von Mulpuru et al. konnte gezeigt werden, dass die influenzaassoziierten Hospitalisierungen bei geimpften Patienten verglichen mit nicht geimpften Patienten um 38% geringer ausfallen [65]. Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren führt die Influenzaimpfung zu einer Reduktion der influenzaassoziierten Mortalität [66]. Die Impfung mit inaktivierten Totimpfstoffen reduziert signifikant das

Exazerbationsrisiko bei COPD-Patienten, da spätere mit der Influenzaimpfung assoziierte Exazerbationen ausbleiben [67]. Eine im New England Journal erschienene Publikation belegt die klinische Wirksamkeit des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes (PCV 13) bei Personen  $\geq 65$  Jahren. Verglichen mit der Kontrollgruppe erreichte die Interventionsgruppe eine 45-prozentige Reduktion der Rate an Pneumokokken-Pneumonien [68]. Eine aktuelle Datenanalyse der Cochrane-Organisation kommt zu der Schlussfolgerung, dass polyvalente Pneumokokken-Impfungen bei Erwachsenen signifikant vor ambulant erworbenen Pneumonien schützen. Die Evidenzlage bezüglich der Impfung von COPD-Patienten ist aktuell gering, dennoch reduziert die Pneumokokken-Impfung die Exazerbationswahrscheinlichkeit bei COPD. Bezüglich der existierenden Impfstoffarten PCV 13 und 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV 23) konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit identifiziert werden [69]. Mit dem Ziel der breiten Serotypenabdeckung empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut für Patienten mit COPD aktuell in Deutschland jedoch die Impfung mit dem PPSV 23 [70]. Neben den präventiven Versorgungsmöglichkeiten von COPD-Patienten existieren diverse Möglichkeiten der pharmakologischen Therapie. Einige von ihnen sollen in den nächsten Abschnitten besprochen werden.

### 1.5.2 Pharmakologische Therapie

Das Ziel der pharmakologischen Therapie besteht darin, die Symptomatik zu lindern, das Ausmaß von Exazerbationen zu reduzieren und den Gesundheitszustand zu optimieren. Aktuell empfiehlt die Leitlinie eine symptom- und risikoorientierte medikamentöse Therapie, welche sich nach der bereits erwähnten ABCD-Klassifikation richtet [29].

Patienten der Gruppe A können initial mit Vertretern der Bronchodilatoren wie Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika und Methylxanthinen behandelt werden [29]. Beta-2-Sympathomimetika führen über eine agonistische Wirkung am Beta-2-Rezeptor zu einer Relaxation der glatten Muskulatur in den Bronchien, wobei sie den Atemwegswiderstand reduzieren und einen positiven Einfluss auf die FEV<sub>1</sub> haben [71, 72]. Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, engl. short acting beta agonist (SABA), wie Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin weisen eine Wirkdauer von drei bis sechs

Stunden auf. Bei regelmäßiger Anwendung verringern SABA´s die Atemnot von COPD-Patienten und steigern die postbronchodilatatorische Lungenfunktion [73]. Die Evidenz der Wirksamkeit von SABA´s basiert im Wesentlichen auf wenigen Publikationen, die sich vor allem der messbaren Änderung der Lungenfunktion gewidmet haben [71, 72, 74]. Es finden sich lediglich vereinzelt Studien, die die klinischen Auswirkungen der SABA´s, untersucht haben [75]. Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, engl. long acting beta agonist (LABA), wie Formoterol und Salmeterol haben eine Wirkdauer von 12-24 Stunden. Für den Wirkstoff Formoterol konnte neben der Verbesserung der Lungenfunktion eine Reduktion der krankheitsassoziierten Symptome nachgewiesen werden [76, 77]. Eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) bei Rauchern mit mittelschwerer und schwerer COPD kommt zu dem Schluss, dass die regelmäßige Einnahme von Salmeterol den morgendlichen expiratorischen Spitzenfluss erhöht und den Bedarf des Medikamentes selbst verringert [78].

Inhalative Anticholinergika wie der kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonist, engl. short acting muscarinic antagonist (SAMA), Ipratropiumbromid und der langwirksame Muskarinrezeptorantagonist, engl. long acting muscarinic antagonist (LAMA), Tiotropiumbromid heben über eine kompetitive Hemmung am M-Cholinorezeptor die Wirkung von Parasympathomimetika auf [79]. Tiotropiumbromid führt nachweislich zu einer Steigerung der Lebensqualität, senkt die Exazerbationsraten und verbessert die Lungenfunktion bei COPD-Patienten [80, 81]. Es weist mit 24 Stunden eine längere Wirkungsdauer als die SABA´s und die SAMA´s auf. Die verlängerte Wirkung basiert auf einer langsameren Dissoziation von einem der Subtypen der M-Colinorezeptoren [79]. Als klinisches Korrelat findet sich eine lang anhaltende Bronchodilatation und Bronchoprotektion [79].

Bereits 1951 konnten Whitfield et al. keinen Hinweis auf die bronchopulmonale Wirksamkeit des Aminophyllins, einem Ethylendiamin-Salz des Theophyllins, bei Patienten mit Emphysemleiden nachweisen [82]. Trotz seiner geringen therapeutischen Breite und der Vielzahl an Nebenwirkungen findet Theophyllin Anwendung bei der Behandlung chronischer Lungenerkrankungen [83]. Eine kürzlich erschienene Publikation hinterfragt die Gabe von Theophyllin im Zusammenhang mit inhalativen Cortikosteroiden bei COPD und kommt zu dem Ergebnis, dass Theophyllin die Exazerbationsrate nicht verringert [84]. Der GOLD-Report empfiehlt dennoch die Gabe von Theophyllin zu erwägen, wenn die Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika nicht zu dem gewünschten therapeutischen Effekt führt [27].

Zusammenfassend sollen Patienten der Gruppe A mit einem kurz- oder langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Bei unzureichender Wirkung kann ein alternativer Bronchodilatator verwendet und die Effektivität erneut beurteilt werden.

Patienten der Gruppe B zeichnen sich durch eine erhöhte Symptomlast bei gleichzeitig geringerem Exazerbationsrisiko aus und sollen mit einem langwirksamen Bronchodilatator, LABA oder LAMA behandelt werden. Wenn die Symptome unter der Initialtherapie persistieren soll eine Kombinationstherapie aus LABA und LAMA angestrebt werden [29]. Multizentrische RCT's aus dem nordamerikanischen Raum belegen die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD [85, 86]. Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Kombination von LAMA und LABA zu einer signifikant verbesserten Lungenfunktion verglichen mit der Monotherapie führt. Eine Zunahme der Nebenwirkungen konnte in den beiden Studien nicht beobachtet werden [85, 86].

Patienten mit geringerer Symptomlast und  $\geq 2$  Exazerbationen im Jahr oder einer Exazerbation mit Hospitalisierung innerhalb eines Jahres werden der Gruppe C zugeordnet. Für diese Patienten empfiehlt die Leitlinie eine Initialtherapie mit einem LAMA [29]. Verglichen mit Salmeterol, konnte bei der Therapie von über 7000 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD unter Tiotropiumbromid eine Reduktion der Anzahl der Exazerbationen innerhalb eines Jahres beobachtet werden. Patienten, die mit Tiotropiumbromid behandelt wurden, erlitten ihre erste Exazerbation durchschnittlich nach 187 Tagen. Verglichen mit Patienten unter Salmeteroltherapie (145 Tage), verlängerte sich die Zeit bis zur nächsten Exazerbation um 42 Tage [87]. Daher scheinen LAMA's die bessere Therapieoption bei Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko zu sein.

Patienten, die sowohl ein hohes Exazerbationsrisiko entsprechend der Gruppe C-Patienten als auch eine hohe Symptomlast aufweisen, werden der Gruppe D zugeordnet. Martinez et al. untersuchten den therapeutischen Effekt der Pharmakotherapie in Abhängigkeit der initial vorliegenden Symptomschwere, welche mittels des CAT validiert wurde. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Kombinationstherapie aus Glycopyrrrolat (LAMA) und Formoterolfumarat (LABA) bei Patienten mit hoher Symptomlast, die gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr verbessert als bei weniger symptomatischen Patienten [88]. Patienten der Gruppe D sollen initial mit einem LAMA behandelt werden. Bei Patienten mit sehr hoher Symptomlast (CAT > 10 Punkte) soll die Therapie mit einem LABA plus LAMA erfolgen [29].

Zu der inhalativen Therapie mit Kortikosteroiden, engl. inhaled corticosteroids (ICS), existieren aktuell diverse kontrovers diskutierte Publikationen. Eine frühe Arbeit aus dem New England Journal of Medicine untersuchte die Effekte der Monotherapie mit ICS's bei rauchenden Patienten mit leichter COPD über 3 Jahre und kommt zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit ICS lediglich zu einer geringfügigen Verbesserung der Lungenfunktion führt, der langfristige pulmonale Progress jedoch nicht beeinflusst wird [89]. Im Rahmen der SUMMIT-Studie, einer doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie in 43 Ländern konnte sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit ICS's eine Reduktion der Exazerbationsraten und Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden [90]. In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Verglichen mit der Placebogruppe, konnte für keine der Therapien mit ICS's eine signifikante Reduktion der Mortalität belegt werden [90]. Es existiert eine Vielzahl an Studien, die den positiven Effekt der additiven Therapie von ICS's auf die FEV<sub>1</sub> und die Verringerung der Exazerbationsrate bestätigen [91, 92]. Im Rahmen der Therapie mit ICS treten jedoch vermehrt lokale Reaktionen auf. Eine erhöhte Prävalenz von Pneumonien konnte in 1-Jahres-Studien nicht nachgewiesen werden [90, 92]. Dennoch konnte in der Langzeittherapie mit ICS's ein gesteigertes Pneumonierisiko beobachtet werden [91]. Jüngste Publikationen weisen darauf hin, dass die Triple-Therapie aus LAMA, LABA und ICS die Exazerbationsrate bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD reduziert und die Anzahl der exazerbationsassoziierten Hospitalisierungen verringert [93-95]. Das Pneumonierisiko im Rahmen der Triple-Therapie kann, basierend auf den aktuell vorhandenen Publikationen, aktuell nicht eindeutig identifiziert werden [93, 95].

Zusammenfassend empfiehlt die Leitlinie für Patienten der Gruppen C und D, welche trotz adäquater Initialtherapie unter Symptompersistenz und weiteren Exazerbationen leiden, die Triple-Therapie oder den Wechsel zu einer Kombinationstherapie aus LABA und ICS [29].

Eine weitere therapeutische Option bei Patienten der Gruppen C und D stellt die orale Gabe von Roflumilast dar. Roflumilast gehört zu der Gruppe der Phosphodiesterase-4-Inhibitoren und bewirkt eine Zunahme der Konzentration von intrazellulärem zyklischen Adenosinmonophosphat, indem es den Metabolismus behindert [96]. Der intrazellulären Signalkaskade folgend besteht letztlich eine Hemmung proinflammatorischer Zellen und Mediatoren [96]. Die kürzlich im The Lancet Respiratory Medicine veröffentlichte

multicentrische RCT zur Untersuchung der antiinflammatorischen Effekte von Roflumilast konnte in der Untersuchungsgruppe eine deutliche Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Sputum sowie in einzelnen Bronchialbiopsien nachgewiesen werden [97]. Bei bereits bestehender Pharmakotherapie verbessert der Phosphodiesterase-4-Hemmer als additive Therapie die Lungenfunktion und reduziert die Anzahl der Exazerbationen und Hospitalisierungen bei Patienten mit schwerer COPD [98-100].

### 1.5.3 Nichtpharmakologische Therapie

Der Begriff der pneumologischen Rehabilitation beschreibt eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie zur Verringerung der körperlichen und seelischen Beschwerden sowie zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten, die trotz adäquater ambulanter medizinischer Behandlung unter anhaltenden Krankheitszeichen leiden [29]. Eine Indikation zur Rehabilitation besteht darüber hinaus bei drohender Pflegebedürftigkeit, psychosozialen Krankheitsfolgen sowie bei der Gefährdung der Erwerbstätigkeit [29]. Große Metaanalysen bestätigen, dass pneumologische Rehabilitationsmaßnahmen die Dyspnoe und Tagesmüdigkeit verringern sowie die psychosoziale Situation positiv beeinflussen [101]. Ein individuell auf den Patienten ausgerichtetes körperliches Training verbessert die persönliche Leistungsfähigkeit, führt zu Muskelaufbau und steigert die Lebensqualität [102]. Weitere Komponenten der Rehabilitation sind Ernährungsberatung, psychosoziale Beratung sowie Behandlung, Patientenschulungen und Atemphysiotherapie. Eine im American Medical Association Journal veröffentlichte Multicenterstudie untersuchte die Auswirkungen von krankheitsspezifischen Patientenschulungen auf die exazerbationsbedingte Hospitalisierungsrate sowie auf die Anzahl der ambulanten Arztbesuche [103]. Die Patienten erhielten Informationen zur COPD selbst, zu Atem- und Hustentechniken, zum Verhalten während akuter Exazerbationen, zur körperlichen Entspannung und zur Führung eines gesunden Lebensstils. Verglichen mit der Kontrollgruppe konnte die Hospitalisierungsrate um nahezu 40% gesenkt werden. Die Anzahl der außerplanmäßigen Klinikbesuche wurde um annähernd 60% reduziert [103].

Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie ausgeschöpft wurde und bereits eine pulmologische Rehabilitation erfolgte, kommen möglicherweise für eine operative Behandlung in Betracht. Zum aktuellen Zeitpunkt werden gemäß der Leitlinie als

operative Behandlungsverfahren die Bullektomie, die Lungenvolumenreduktion, die endobronchiale Ventilapplikation, die Coilimplantation sowie Ultima Ratio die Lungentransplantation empfohlen [29]. Da die einzelnen Verfahren kein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit sind, wird auf eine detaillierte Ausführung verzichtet.

## 1.6 Chronisch respiratorische Insuffizienz bei COPD

### 1.6.1 Hypoxische und hyperkapnische respiratorische Insuffizienz

Das respiratorische System besteht aus zwei Komponenten, welche unter optimaler Zusammenwirkung eine suffiziente Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes gewährleisten. Das gasaustauschende System, die Lunge mit den Alveolen und das ventilierende System, die Atempumpe, bestehend aus Atemmuskulatur, knöchernem Thorax, Atemzentrum und peripherem Nervensystem einschließlich der neuromuskulären Endplatte, können unabhängig voneinander unterschiedlichen Störfaktoren unterliegen [26, 104, 105].

Erkrankungen der Lunge können zu einem Lungenparenchymversagen führen, welches sich blutgasanalytisch in einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $paO_2$ ) zeigt und als hypoxämische respiratorische Insuffizienz (auch respiratorische Insuffizienz Typ I) bezeichnet wird. Aufgrund des 20-fach höheren Löslichkeitskoeffizienten für Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ) im Vergleich zu Sauerstoff ( $O_2$ ) und somit entsprechend höherer Diffusionskapazität für  $CO_2$  liegt bei der hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz in erster Linie eine Störung der  $O_2$ -Aufnahme, jedoch in der Regel nicht der  $CO_2$ -Abgabe vor [106]. Störungen der Atempumpe verursachen hingegen eine alveoläre Hypoventilation, welche sich in der Blutgasanalyse (BGA) primär durch einen Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ( $paCO_2$ ) und sekundär durch eine Verringerung des  $paO_2$  definiert. Das Ventilationsversagen führt entsprechend zu einer hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz (auch respiratorische Insuffizienz Typ II) [26, 104, 107].

In der nachfolgenden Abbildung 2 sind die beiden Formen der respiratorischen Insuffizienz sowie ihre Genese gegenübergestellt.

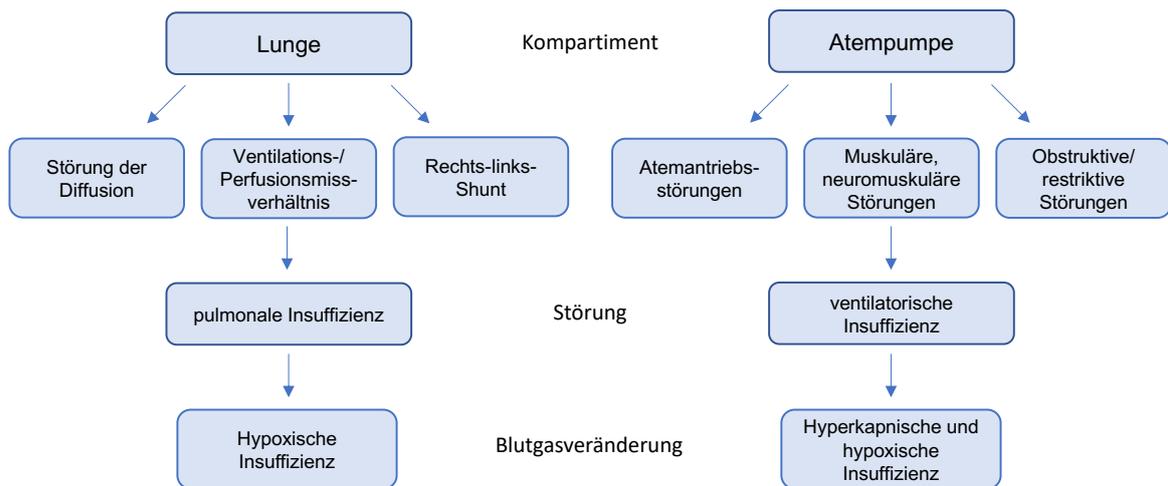


Abbildung 2: Die respiratorische Insuffizienz [26, 107]

Wie bereits in Kapitel 1.3 zur Klassifikation der COPD beschrieben, ist ein zentrales pathophysiologisches Merkmal der COPD die Atemwegsobstruktion. Hogg et al. konnten in einer Studie den signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Atemwegsobstruktion und der pathologischen Zunahme der Wanddicke der kleinen Atemwege mit einem Innendurchmesser von weniger als 2 mm belegen [108]. Diese Veränderung im Bereich der kleinen Atemwege ist maßgeblich auf eine Wandinfiltration von Entzündungszellen des erworbenen und angeborenen Immunsystems sowie auf eine Dysfunktion der mukoziliären Clearance zurückzuführen [108]. Fibrotische Umbauprozesse und die Zunahme der glatten Muskelzellen sind Bestandteil eines Remodelings im Zusammenhang mit der Gewebereparatur durch das Immunsystem [108].

Eine relevante pathophysiologische Folge der Atemwegsobstruktion bei COPD ist die Einschränkung des expiratorischen Atemflusses, welche in einer Verteilungsstörung der Atemluft und somit regionalen bzw. ubiquitären Störung des pulmonalen Gasaustausches resultiert [104]. Im Rahmen des sogenannten „air trappings“ kommt es aufgrund eines expiratorischen Bronchiolenkollapses zu einer unvollständigen Entleerung der Alveole und damit zur Hyperinflation der Lunge [104, 109]. Die pulmonale Hyperinflation und der gesteigerte Atemwegwiderstand begünstigen wiederum die Entstehung eines intrinsischen positiven endexpiratorischen Druckes, engl. intrinsic positive end-expiratory pressure (iPEEP) [104, 109]. Die chronisch ventilatorische

Insuffizienz, engl. chronic respiratory failure (CRF), bei COPD-Patienten beruht letztlich auf einer Erschöpfung der Atemmuskulatur in Folge der Hyperinflation, des iPEEP und des erhöhten Atemwegwiderstandes [104]. Klinisch führt die Überblähung der distalen Alveolen zu einer Reduktion des effektiven Atemzugvolumens bei gleichzeitig vorliegender Tachypnoe. Dies wiederum schränkt die alveoläre Ventilation weiter ein und ruft eine verstärkte Totraumventilation hervor [104]. Die alveoläre Minderbelüftung verursacht physiologisch eine hypoxische Vasokonstriktion der kleinen Lungenarterien und impliziert damit eine laborchemische Hypoxämie, während die alveoläre Überblähung mit einer Zunahme des funktionellen Totraumes einhergeht [104, 106]. Die gesteigerte Totraumventilation bedeutet eine Reduktion der effektiven CO<sub>2</sub>-Elimination, welche sich blutgasanalytisch in Form einer Hyperkapnie zeigt [109].

Klinische Manifestationen der CRF umfassen Dyspnoe, Zyanose, motorische Unruhe, Tachykardien und Vigilanzstörungen. Ausdruck einer bestehenden chronischen Hypoxämie können Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sein. Laborchemisch lässt sich möglicherweise eine Polyglobulie als Zeichen einer kompensatorisch erhöhten Erythropoese nachweisen [26].

### 1.6.2 Diagnostik

Zum aktuellen Zeitpunkt gilt als Goldstandard zur Detektion einer chronisch respiratorischen Insuffizienz gemäß der DGP die Analyse der arteriellen Blutgasparameter [107]. Eine große Meta-Daten-Analyse konnte aufzeigen, dass die kapilläre BGA aus dem Ohrläppchen verglichen mit einer arteriellen Probe, die pH-Werte sowie die CO<sub>2</sub>-Werte weitgehend übereinstimmend abbildet, lediglich der O<sub>2</sub>-Wert kann abweichen [110]. Demzufolge stellt die Kapillarblutentnahme aus dem Ohrläppchen eine gute Alternative zur arteriellen BGA dar. Neben der apparativen Diagnostik sollte immer eine Anamnese bezüglich klinischer Manifestationen der CRF erfolgen [107].

Die Blutgasanalyse ermöglicht die Beurteilung des Wirkungsgrades der Lunge in ihrer Aufgabe als Gasaustauschorgan. Der paO<sub>2</sub> sollte physiologischer zwischen 70 bis 100 mmHg liegen, wobei jedoch zu beachten ist, dass der paO<sub>2</sub> mit zunehmendem Alter abnimmt. Eine Hyperkapnie liegt altersunabhängig bei Frauen bei einem paCO<sub>2</sub> > 43 mmHg und bei Männern bei einem paCO<sub>2</sub> > 46 mmHg vor [26].

Den zeitlichen Verlauf betrachtend, kann die respiratorische Insuffizienz akut auftreten oder im Rahmen chronischer Erkrankungen über einen längeren Zeitraum bestehen. Eine akut auf chronische respiratorische Insuffizienz ist auch möglich. Die akute Hypoventilation bzw. ventilatorische Insuffizienz geht mit einer Akkumulation von  $\text{CO}_2$  und einem Anstieg des  $\text{paCO}_2$  einher. Letzteres führt zu einer Zunahme der freien Wasserstoffprotonen mit parallelem Abfall des pH-Wertes und verursacht eine respiratorische Azidose [106]. Die metabolische renale Kompensation der respiratorischen Azidose erfolgt nach wenigen Tagen durch eine sekundäre Bicarbonatretention, dabei bindet das Bicarbonat freie Wasserstoffprotonen [106]. Die blutgasanalytisch erhöhten Bicarbonatkonzentrationen sind somit Ausdruck einer chronisch ventilatorischen Insuffizienz und können sowohl bei vollständiger metabolischer Kompensation mit ausgeglichenen pH-Werten als auch mit erniedrigten pH-Werten, demzufolge dekompensiert, einhergehen. Das arterielle Standardbicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) liegt physiologisch bei 21-26 mmol/l [26].

Die Überwachung der nächtlichen  $\text{paCO}_2$ - und  $\text{paO}_2$ -Veränderungen bei COPD-Patienten mittels eines transkutanen Messverfahrens scheint ebenfalls eine geeignete Methode zur Detektion der CRF zu sein [111].

### 1.6.3 Langzeitsauerstofftherapie

Bereits in den frühen 1980er Jahren konnte für die Langzeitsauerstofftherapie, engl. long-term oxygen therapy (LTOT), eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit COPD und nachgewiesener schwerer Hypoxämie ( $\text{paO}_2 < 55$  mmHg) dargelegt werden [112, 113]. Eine publizierte Arbeit vergleicht darüber hinaus die Auswirkungen einer nächtlichen Sauerstoffgabe über 12 Stunden mit der kontinuierlichen Applikation von Sauerstoff über 24 Stunden. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass die kontinuierliche Inhalation von Sauerstoff mit einer um fast 50% verringerten Sterblichkeit in der Langzeitbeobachtung einhergeht und zu einer Absenkung des Hämatokrit (Hkt), als auch des pulmonalarteriellen Druckes führt [112]. Für COPD-Patienten mit moderater Hypoxämie ( $\text{paO}_2 > 55$  mmHg) und Langzeitsauerstofftherapie konnte bisher kein Überlebensvorteil aufgezeigt werden [114]. Die aktuellen Empfehlungen zur LTOT bei COPD beruhen im Wesentlichen auf den eingangs erwähnten Studien [112, 113]. Aktuelle Studien bestätigen die Beobachtungen der nahezu 40 Jahre zurückliegenden

Arbeiten sind jedoch in geringem Umfang vorhanden [115, 116]. Trotz der unzureichenden Evidenz ist die Langzeitsauerstofftherapie bei Patienten mit COPD sowohl in internationalen als auch in nationalen Leitlinien etabliert [27, 29].

Dubois et al. untersuchten das Gesamtüberleben betreffende prognostische Faktoren bei COPD-Patienten mit schwerer Hypoxämie und Atemwegsobstruktion [117]. Sie kommen unter anderem zu dem Ergebnis, dass Patienten mit erhöhten  $\text{paCO}_2$ -Werten ein verbessertes Überleben aufweisen. Ein plausibler Erklärungsansatz scheint in der pulmonalen Hypoventilation zu liegen, welche zu einer Entlastung der Atemmuskulatur führt [117, 118]. Die Sauerstoffinsufflation hemmt hierbei den hypoxischen Atemantrieb und führt zu einer verringerten pulmonalen Ventilation [119]. Zusammengefasst könnte dies bedeuten, dass die LTOT bei Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz aufgrund einer reduzierten Belastung der Atemmuskulatur einen positiven Einfluss auf die Mortalität ausübt [117, 119].

#### 1.6.4 Intermittierende nichtinvasive Beatmung

Die intermittierende nicht-invasive Beatmung, engl. non-invasive ventilation (NIV), stellt eine Beatmungsform dar, bei welcher im Gegensatz zu der invasiven Beatmung auf die Anlage eines Endotrachealtubus oder Tracheostoma verzichtet werden kann. Der Begriff intermittierend beschreibt hierbei das zeitweilige Aussetzen der maschinellen Atemunterstützung. Das Ziel der Beatmungstherapie der chronisch hyperkapnischen ventilatorischen Insuffizienz besteht in der Absenkung des  $\text{paCO}_2$  sowie der Regeneration der atemmuskulären Funktion.

Bei der NIV-Therapie handelt es sich um eine Positivdruckbeatmung, engl. non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV), welche über ein patientenindividuelles Interface stattfindet [107]. Die verschiedenen Interfacetypen Nasenmaske, Fullface-Maske, Totalface-Maske und der Beatmungshelm bilden die Schnittstelle zwischen Patient und Beatmungsgerät. Sowohl die Fullface-Masken als auch die Totalface-Masken liegen als vented oder als nonvented Variante vor. Bei den vented Masken existieren definierte Öffnungen, welche eine Expiration ins Freie ermöglichen. Bei den non-vented Masken ist das Beatmungssystem geschlossen und die Expiration erfolgt über ein Expirationsventil. Die vented Masken finden heutzutage Anwendung bei der Leckagebeatmung.

Die Nomenklatur der Beatmungsmodi ist herstellerabhängig und macht diese aufgrund verschiedener Bezeichnungen für gleiche Beatmungsverfahren unübersichtlich. Grundsätzlich lassen sich jedoch kontrollierte, assistiert-kontrollierte und assistierte Verfahren hinsichtlich der NIV-Therapie anwenden. Im Rahmen der kontrollierten Beatmung wird die gesamte Atemarbeit vom Beatmungsgerät geleistet. Sie existiert in Form einer druckkontrollierten oder volumenkontrollierten Beatmung. Anders bei den assistierten Beatmungsmodi, bei denen die Eigenatmung des Patienten durch das Beatmungsgerät registriert und somit die maschinelle Atemunterstützung getriggert wird. Die assistierte Beatmung kann sowohl volumen- als auch druckunterstützt erfolgen. Hybridverfahren verbinden die Vorteile der druck- und der volumenkontrollierten Beatmungsformen. Dabei funktionieren sie als rückkoppelnde Systeme und garantieren bei optimaler druckgesteuerter Beatmung die Aufrechterhaltung eines pulmonalen Zielvolumens. Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven konnten bisher keinen klinischen Nutzen der Hybridventilation im Vergleich zur druckkontrollierten Ventilation nachweisen [120, 121]. Dennoch scheint diese Form der Beatmung die nächtliche NIV-

Adhärenz zu verbessern [121]. Darüber hinaus berichteten Patienten mit COPD von einer subjektiven Verbesserung der Schlafqualität im Rahmen der häuslichen Beatmung mit Hybridsystemen [122].

Die Atmung auf einem kontinuierlich positiven Druckniveau, engl. continuous positive airway pressure (CPAP), stellt keine Beatmungsform im eigentlichen Sinn dar, sondern ist vielmehr ein Spontanatmungsverfahren, bei dem während des gesamten Atemzyklus ein positiver Atemwegsdruck vom Respirator aufrecht gehalten wird. Die CPAP-Therapie schützt somit weder vor Hypoventilation, noch verhindert sie Apnoephasen. In einer 6 Patienten umfassenden Studie wurden die kurzfristigen Auswirkungen der NIV-Therapie mit der CPAP-Therapie verglichen. In den Nächten, in denen die Patienten mit einem NIV-Unterstützungssystem behandelt wurden, war die Gesamtschlafdauer der Patienten um durchschnittlich eine Stunde länger und es zeigte sich eine Verbesserung der Schlafeffizienz [123]. Langzeitstudien zur Anwendung von CPAP vs. NIPPV bei chronisch respiratorischer Insuffizienz existieren zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Für Patienten, welche sowohl an mittelschwerer COPD als auch an schwerem OHS leiden, konnte in einer 24-monatigen Beobachtungsstudie zur CPAP-Therapie eine andauernde Verbesserung der Blutgasparameter und deutliche Reduktion der Tagesschläfrigkeit beobachtet werden [124].

Die frühzeitige nicht-invasive Beatmung ist bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger (pH: 7,30 – 7,35) akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer akut exazerbierten COPD (AECOPD) evidenz- und konsensbasiert etabliert [125, 126]. Die Literaturrecherche ergab, dass die Datenlage zur NIV-Therapie der chronisch respiratorischen Insuffizienz bei COPD unzureichend scheint und zum Teil auf sehr kleinen Fallzahlen basiert. Dennoch stellt die langfristige intermittierende NIV-Therapie neben der Behandlung der Grunderkrankung eine mögliche Therapieoption dar [29, 107, 127-130]. Köhnlein et al. wiesen in einer Arbeit den Nutzen der NIV-Therapie bezüglich der deutlichen Absenkung des  $\text{paCO}_2$  nach (Reduktion um  $\geq 20\%$  oder Erreichen von  $\text{paCO}_2 < 48 \text{ mmHg}$ ) und zeigten den damit verbundenen Überlebensvorteil bei Patienten mit COPD auf [127]. In der Untersuchungsgruppe, in der die Patienten die NIV-Therapie erhielten, lag die 1-Jahres-Mortalität bei 12%. In der Kontrollgruppe, in der die Patienten lediglich im Rahmen akuter Exazerbationen mit NIV behandelt wurden, lag die Sterblichkeit nach einem Jahr bei 33%. Ebenfalls konnte in dieser Studie eine Verbesserung der Blutgasparameter, der Lungenfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden [127]. Eine andere

Arbeitsgruppe untersuchte explizit die Auswirkungen der NIV-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronisch alveolärer Hypoventilation. In den Ergebnissen der Studie konnte eine hochsignifikante Verbesserung des psychologischen Wohlbefindens und der sozialen sowie körperlichen Funktionsfähigkeit bei COPD-Patienten nachgewiesen werden [131]. Der positive Einfluss der intermittierenden NIV auf physiologische Parameter und die subjektive Lebensqualität konnte in weiteren Publikationen belegt werden [129, 132]. Clini et. al verglichen die Gesamtzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Dauer der Krankenhausaufenthalte in den vorangegangenen drei Jahren vor Studienbeginn mit den im Rahmen der Studie erfassten Daten. In der Interventionsgruppe, in der die Patienten eine NIV-Therapie erhielten, ging die Anzahl der Krankenhauseinweisungen um 45% zurück, während sie in der Kontrollgruppe um 27% anstieg. Obwohl die Ergebnisse nicht signifikant sind, konnte neben diesen Erkenntnissen ein Rückgang der intensivmedizinischen Krankenhausaufenthalte zu Gunsten der NIV-Gruppe verzeichnet werden (75% vs. 20%) [129]. Eine an 26 Probanden durchgeführte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Vorenthaltung der NIV-Therapie bei Patienten mit CRF zu einer klinischen Verschlechterung führt, hier definiert durch eine Beatmungsnotwendigkeit [130]. Im Rahmen der Studie erhielten zunächst alle Probanden eine NIV-Therapie. Anschließend wurden die Probanden in eine NIV-Entzugsgruppe und in eine NIV-Gruppe randomisiert. Nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit gaben 15% der Probanden der Interventionsgruppe eine klinische Verschlechterung an, in der Kontrollgruppe konstatierten 77% der Probanden eine klinische Verschlechterung [130]. Murphy et al. beschreiben in einer kürzlich veröffentlichten Publikation eine Reduktion der Rehospitalisierungsrate und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit persistierender Hyperkapnie und gleichzeitiger Anwendung einer langfristigen außerklinischen NIV-Therapie, engl. long-term home NIV (LTH-NIV-Therapie). Als Indikation für die Überleitung auf eine LTH-NIV-Therapie definierten die Autoren der Arbeit eine persistierende Hyperkapnie ( $\text{paCO}_2 \geq 53 \text{ mmHg}$ ) 14 Tage nach einem Akutereignis mit Beatmungsnotwendigkeit. In der 1-Jahres-Analyse der Daten lag die mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung oder bis zum Versterben der Patienten in der Interventionsgruppe (NIV plus LTOT) bei 4,3 Monaten, wohingegen sie in der Kontrollgruppe (LTOT) bei 1,4 Monaten lag [128].

Der zunehmenden Anwendung der LTH-NIV-Therapie der letzten Jahre stehen frühere Publikationen gegenüber, welche keine bis geringe Vorteile der LTH-NIV-Therapie bei COPD abbilden [127, 128, 133-136].

So zeigte sich bei Casanova et. al keine Überlegenheit für die NIV-Therapie bezüglich des Langzeitüberlebens, der Hospitalisierungsrate und der Exazerbationsrate [135]. McAvoy et. al untersuchten in einer 144 Probanden umfassenden RCT die Auswirkungen der NIV-Therapie auf klinische Parameter sowie auf das Langzeitüberleben. In dieser Arbeit konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil in der Interventionsgruppe beobachtet werden, wobei keine Reduktion der pCO<sub>2</sub>-Werte nachgewiesen werden konnte. Die Beatmung der Patienten erfolgte mit niedrigen bis moderaten inspiratorischen Beatmungsdrücken von durchschnittlich 13 mbar, engl. inspiratory positive airway pressure (IPAP) [136]. Die bereits erwähnte Studie um Clini et. al konnte mit ihrem Studiendesign unter der Anwendung moderater Beatmungsdrücke (IPAP 14 ± 3 mbar) keinen Überlebensvorteil aufzeigen [129]. Struik et al. verwiesen in einer Metaanalyse von sieben eingeschlossenen Veröffentlichungen auf den möglichen Vorteil der intermittierenden NIV-Therapie unter Verwendung deutlich höherer IPAP-Level [137].

Der Begriff der hochintensiven NIPPV (HI-NIPPV) wurde erstmals von Windisch et al. im Zusammenhang mit der Behandlung von COPD-Patienten beschrieben [138]. Diese Form der Beatmung verfolgt das Ziel den paCO<sub>2</sub> so weit wie möglich abzusenken bzw. eine Normokapnie zu erreichen. Um dies zu realisieren, erfolgte die graduelle Steigerung des IPAP-Niveaus bis auf ein individuell toleriertes Maximum sowie die Anhebung der Atemfrequenz über die Spontanatemfrequenz des Patienten hinaus, um eine maschinelle Beatmung zu gewährleisten. Sobald die HI-NIPPV im Tagessetting toleriert wurde, erfolgte zusätzlich die nächtliche Anwendung. Aus der Arbeit geht hervor, dass die Beatmung mit erhöhten inspiratorischen Atemwegsdrücken (IPAP Ø 28 mbar) zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Parameter (paCO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, Hkt) führt und mit einer Reduktion der Exazerbationsrate sowie einem besseren Langzeitüberleben assoziiert ist [138]. Der positive Effekt der Beatmung mit hohen inspiratorischen Atemwegsdrücken auf die Absenkung des paCO<sub>2</sub> wurde auch in anderen Arbeiten beschrieben [131-133, 139].

Bezüglich der direkten Überleitung von Patienten auf eine LTH-NIV-Therapie nach einem Akutereignis existieren wenige Daten. Eine kürzlich veröffentlichte Cochrane-Analyse konnte nur 4 randomisierte Studien identifizieren, welche die direkte LTH-NIV-Einstellung

nach AECOPD untersucht haben [140]. Die Arbeitsgruppe um De Backer et al. konnte eine Verbesserung der Blutgasparameter und der Lungenfunktionsparameter nachweisen [141]. Struik et al. schlussfolgern, dass die langfristige Anwendung der NIV-Therapie nach ARF ebenfalls zu einer Besserung der Blutgasparameter und darüber hinaus zu einer Steigerung der Lebensqualität führt, jedoch die Zeit bis zum Tod oder zur erneuten Rehospitalisierung nicht verlängert [142]. Dem gegenüber stehen die Publikationen um Murphy et al. und Cheung et al., die eine Abnahme der Exazerbationen unter der Anwendung der LTH-NIV-Therapie beobachteten [128, 143]. Die Notwendigkeit zur stationären Wiederaufnahme war unter der LTH-NIV-Therapie signifikant geringer ausgeprägt, hatte jedoch keinen Einfluss auf die 1-Jahres Mortalität [128]. Auch finden sich Hinweise darauf, dass die Reduktion der schweren Exazerbationen unter LTH-NIV-Therapie mit einer Abnahme der allgemeinen Lebensqualität einhergeht [143]. Eine ebenfalls jüngst publizierte 21 RCT's und 12 Beobachtungsstudien umfassende Meta-Analyse von Studien zur Einleitung einer LTH-NIV-Therapie bei COPD-Patienten mit kürzlich stattgefundenener Exazerbation, zeigt für diese Patienten keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens gegenüber Patienten ohne LTH-NIV. Dennoch wiesen Patienten mit LTH-NIV-Therapie verglichen mit Patienten ohne LTH-NIV ein geringeres Risiko einer Krankenhauseinweisung auf [134].

Auf der Grundlage dieser Evidenz hat sich die europäische Gesellschaft für Atemwegserkrankungen nur für eine bedingte Empfehlung für den Einsatz von LTH-NIV nach AECOPD ausgesprochen und empfiehlt eine Evaluation der Hyperkapnie 2-4 Wochen nach der initialen respiratorischen Insuffizienz, um die Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer LTH-NIV-Therapie profitieren könnten [144].

Basierend auf der zur Verfügung stehenden und zu Teilen im vorherigen Absatz erläuterten Evidenz, empfiehlt die aktuell in Überarbeitung befindliche nationale Leitlinie „Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz - Revision 2017“ der DGP die Anwendung der langfristigen intermittierenden NIV-Therapie, sofern eines der Indikationskriterien gegeben ist. Indikationen für eine intermittierende NIV-Therapie sind in der Abbildung 3 dunkelblau hinterlegt.

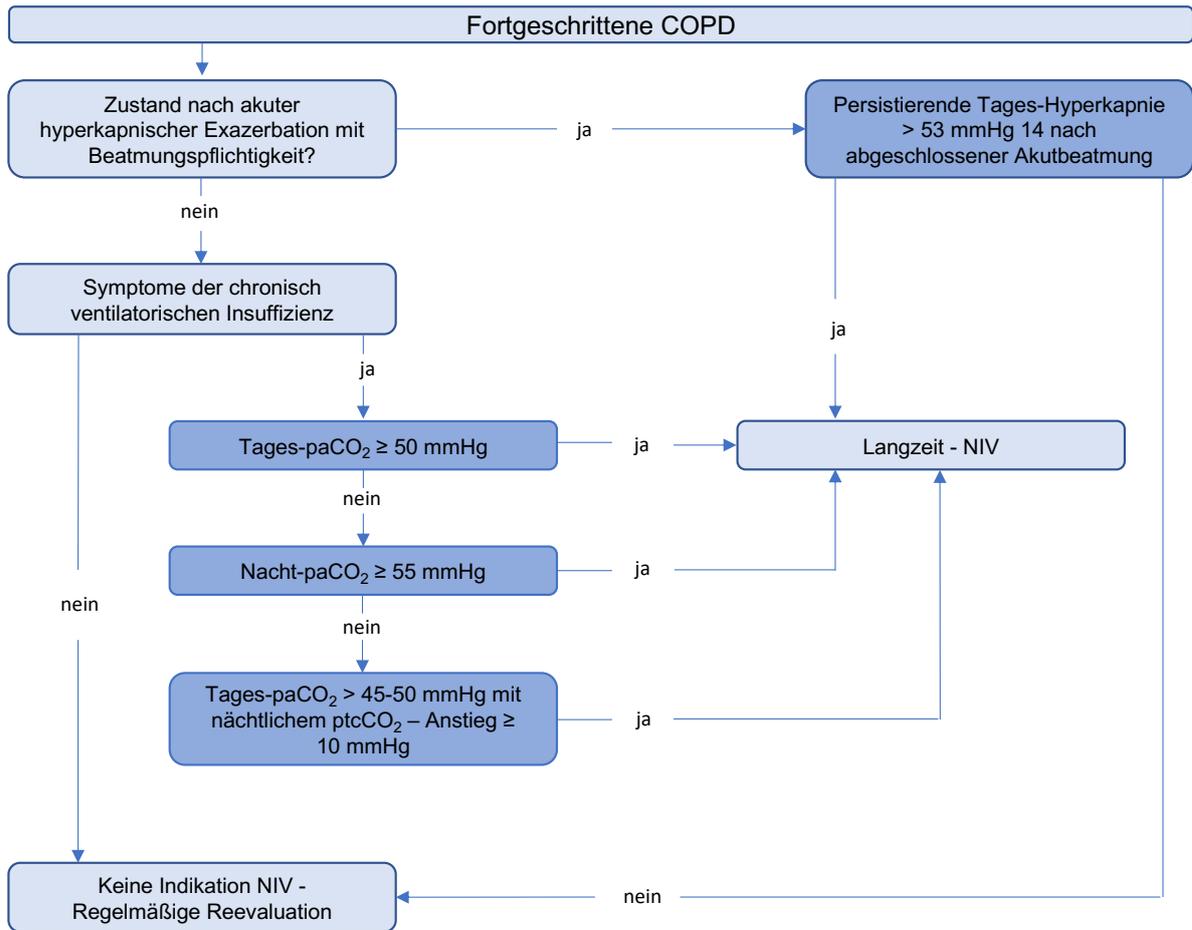


Abbildung 3: Algorithmus zur intermittierenden NIV bei fortgeschrittener COPD [107]

Der Abbildung lässt sich entnehmen, dass Patienten mit fortgeschrittener COPD, wie bereits in der Publikation von Murphy et al. konstatiert, nach einer AECOPD mit der Notwendigkeit einer Beatmung, sofern sich 14 Tage nach Beendigung der Beatmung eine Hyperkapnie von  $\geq 53$  mmHg nachweisen lässt, auf eine intermittierende NIV-Therapie eingestellt werden sollen. Patienten mit klinischen Anzeichen einer chronisch respiratorischen Insuffizienz und blutgasanalytischer Tages- oder Nachthyperkapnie ohne vorausgegangenes Akutereignis, sollen ebenfalls eine Langzeitbeatmung erhalten. Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen sollen regelmäßig auf eine sich manifestierende chronische Hyperkapnie evaluiert werden [107].

Die Einstellung einer NIV-Therapie soll in einem Zentrum für außerklinische Beatmung stattfinden. Dabei sind die Beatmungsparameter, das Beatmungszubehör und Ziele der Beatmung patientenindividuell festzulegen und sollten in der Anfangsphase innerhalb der

ersten 4-6 Wochen neu bewertet und im Verlauf ein- bis zweimal jährlich kontrolliert werden [107]. Die Wirksamkeit der NIV-Therapie kann durch eine Zunahme der alveolären Ventilation (Abnahme des  $\text{paCO}_2$ ) und der Oxygenierung, des subjektiven Wohlbefindens und durch eine Entlastung der Atempumpe objektiviert werden [104].

## 1.7 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, mittels einer sorgfältigen Untersuchung und integrativen Bewertung aller Untersuchungsbefunde folgende Fragen zu beantworten:

1. Profitieren Patienten mit COPD der GOLD-Stadien I bis IV von einer intermittierenden LTH-NIV-Therapie im direkten Anschluss an einen stationären Aufenthalt mit akuter Beatmungspflichtigkeit aufgrund einer AECOPD unter besonderer Betrachtung des Langzeitüberlebens?
2. Existieren mögliche Einflussfaktoren und Prädiktoren auf bzw. für das Langzeitüberleben von COPD-Patienten mit akuter Beatmungspflichtigkeit aufgrund einer AECOPD?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Zwischen April 2019 und Dezember 2021 wurden insgesamt 151 COPD-Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 30.06.2019 aufgrund einer pulmonalen Exazerbation in der Universitätsmedizin Greifswald (UMG) in stationärer Behandlung befanden.

Voraussetzung für den Einschluss in die Arbeit war das Vorliegen einer COPD der Schweregrade I bis IV entsprechend der Klassifikation der GOLD-Initiative. Patienten, bei denen eine entsprechende GOLD-Klassifikation nicht vorhanden war, jedoch sowohl die Klinik als auch die Auswertung der Lungenfunktionsparameter für eine COPD sprachen, wurden als COPD-Patienten „ohne GOLD-Klassifikation“ ebenfalls eingeschlossen. Als Einschlusskriterien galten das Vorliegen einer COPD mit akuter respiratorischer Insuffizienz und akuter Beatmungsnotwendigkeit sowie eine zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes nicht existierende intermittierende NIV-Therapie.

Folgende Konditionen hatten den Ausschluss aus dem analysierten Patientenkollektiv zur Folge: muskuläre oder neuromuskuläre Erkrankungen der Atempumpe, das isolierte Vorliegen eines OHS, koinzidente andere Atemwegs- oder Lungenerkrankungen, akute pektanginöse Beschwerden bzw. instabile koronare Herzkrankheit (KHK), eine bereits vorhandene intermittierende NIV-Therapie, eine elektive Einstellung auf eine intermittierende NIV-Therapie, eine prolongierte Beatmungsentwöhnung, eine Tracheotomie im Zusammenhang mit der aktuellen Exazerbation, unkontrollierbare Komorbiditäten bzw. palliative Therapiekonzepte.

Aus dem in die Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektiv ergaben sich 2 Gruppen:

1. 83 Patienten in der LTH-NIV-Gruppe mit direkter NIV-Überleitung
2. 68 Patienten in der Non-NIV-Gruppe ohne NIV-Überleitung

In die LTH-NIV-Gruppe wurden alle Patienten aus dem oben genannten Zeitraum eingeschlossen, welche zunächst sämtliche Einschlusskriterien erfüllten und welche im direkten Anschluss an den betrachteten stationären Aufenthalt erstmalig auf eine intermittierende NIV-Therapie übergeleitet wurden.

Die Non-NIV-Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, welche ebenfalls die Einschlusskriterien erfüllten, jedoch im Anschluss an den betrachteten stationären Aufenthalt nicht auf eine intermittierende NIV-Therapie eingestellt wurden.

Das Studienprotokoll wurde vor dem Beginn der Datenerhebung bei der Ethikkommission der UMG eingereicht und nach einem internen Prüfungsverfahren unter der Nummer BB038/19 genehmigt.

## 2.2 Datenerhebung

Den Ausgangspunkt der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten bildete die Ermittlung eines geeigneten Patientenkollektives. Als Grundlage für diese Recherche diente die „Dokumentation der jährlichen Beatmungspatienten“ auf der Weaning-Station der Inneren Medizin B der UMG. Des Weiteren erfolgte die Patientensuche in einer durch das Medizincontrolling der UMG zur Verfügung gestellten Exceltabelle. Diese enthielt Fallnummern jeglicher stationären Aufenthalte, die mit einer diagnosebezogenen Fallgruppe, engl. diagnosis related groups (DRG), der Kategorie „Beatmung“ auf der Intensivüberwachungspflege (engl. intermediate care, IMC) der inneren Medizin B der UMG verschlüsselt wurden.

Die „Dokumentation der jährlichen Beatmungspatienten“ umfasst eine Datensammlung von Patienten, welche für jedes Kalenderjahr Beatmungs-DRG's, Beatmungsstunden, Behandlungszeiträume sowie soziale, somatische und klinische Angaben speichert. Zudem lässt sich der Dokumentation die Information entnehmen, ob ein Patient prolongiert von einem Beatmungsgerät entwöhnt, engl. „to wean“, wurde und entsprechend einem „Weaning-Register“ zugeordnet werden konnte oder ob dies nicht der Fall war. Im Register „Dokumentation der jährlichen Beatmungspatienten“ werden alle stationären Patienten der Weaning-Station der UMG eingetragen. Bei der Auswertung der Daten wurde sich auf den Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 30.06.2019

beschränkt. Für diesen Zeitraum konnten insgesamt 1527 vergebene Beatmungs-DRG's verzeichnet werden.

Die seitens des Medizincontrollings zur Verfügung gestellte Exceltabelle beinhaltete 750 Fallnummern von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2018 auf der IMC der inneren Medizin B der UMG in stationärer Behandlung befanden. Es handelte sich ausschließlich um Fallnummern stationärer Aufenthalte, welche mit einer Beatmungs-DRG verschlüsselt waren.

Zusammenfassend standen somit 2277 Beatmungs-DRG's der Inneren Medizin B der UMG zur differenzierten Patientenrecherche zur Verfügung. Durch eine Analyse der ärztlichen Entlassungsbriefe, insbesondere der Vorerkrankungen, der aktuellen Anamnese, der Epikrisen und der Lungenfunktionsparameter der Patienten aller stationären Aufenthalte im Zusammenhang mit diesen DRG's, ließen sich insgesamt 83 Patienten für die LTH-NIV-Gruppe und 68 Patienten für die Non-NIV-Gruppe gewinnen. 2126 Beatmung-DRG's wurden aufgrund eines prolongierten Weaningprozesses, einer bereits bestehenden NIV-Therapie oder nicht vorbeschriebener COPD-Diagnose ausgeschlossen (siehe Abbildung 4).

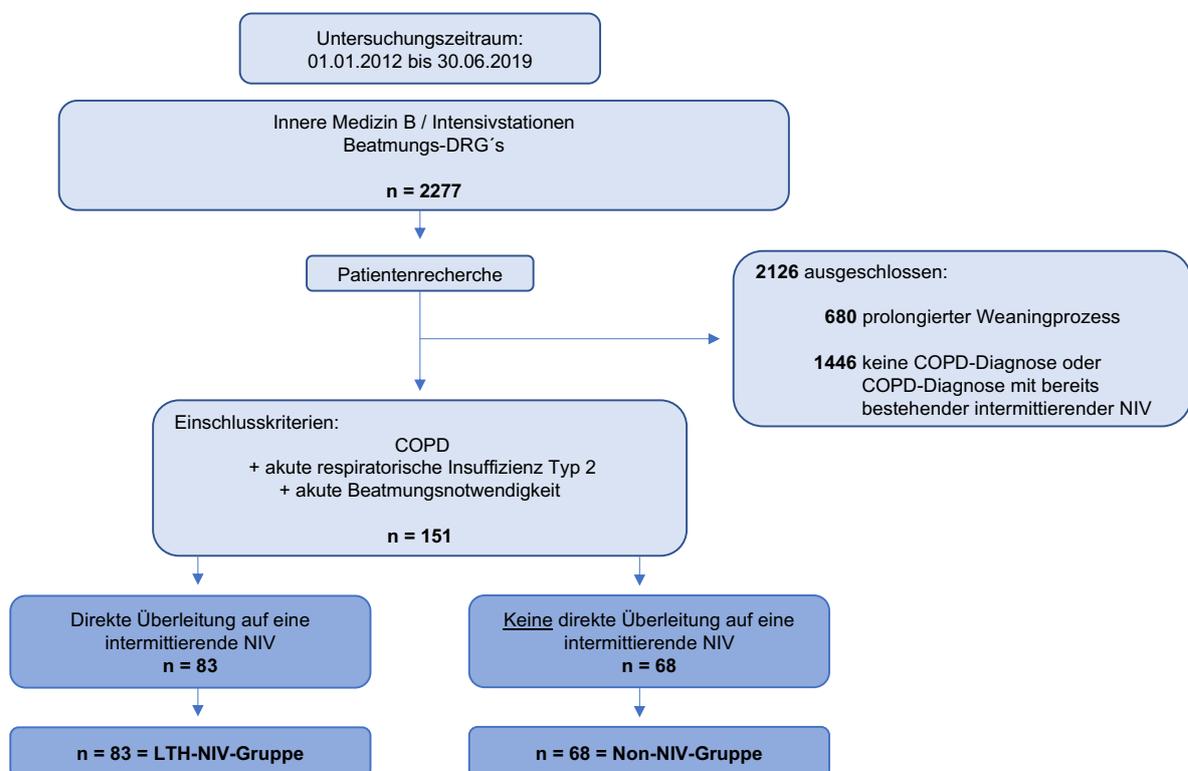


Abbildung 4: Übersicht zur Patientenrecherche

Zur weiteren Charakterisierung des Gesamtkollektivs erfolgte im nächsten Schritt die Erfassung aller patientenrelevanten Daten (Fallnummer, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, COPD-Stadium, Raucherstatus). Des Weiteren wurde für jeden Patienten das Datum der Krankenhausaufnahme und das Datum der Krankenhausentlassung des für diese Arbeit relevanten stationären Aufenthaltes dokumentiert. Als Datenbanken dienten hierfür das an der UMG verwendete Patientenverwaltungsprogramm „Integrated Company Manager“ (ICM, Draeger® AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) sowie das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS). Anhand der dokumentierten Patienteninformationen erfolgte für das Gesamtkollektiv eine retrospektive Erhebung des Index zur Lebensqualität nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Score). Der ECOG Score dient der Quantifizierung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität chronisch kranker Patienten. Der Score objektiviert die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Selbstversorgung in sechs Graden (Tabelle 5) [145].

Tabelle 5: Index zur Lebensqualität nach ECOG [145]

<b>Grad</b>	<b>Patientenstatus</b>
0	normale Aktivität, alle Leistungen werden ohne Einschränkung erbracht
1	geringfügige Einschränkung körperlicher Belastbarkeit, leichte und sitzende Arbeiten können verrichtet werden
2	gefhähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, nicht arbeitsfähig, tagsüber mobil in mehr als 50% der Zeit, gelegentliche Hilfsbedürftigkeit
3	pflegebedürftig, in mehr als 50% der Zeit bettlägerig oder an Stuhl gebunden
4	schwerkrank, vollständig behindert, kann sich nicht selbst versorgen, vollständig an Stuhl oder Bett gebunden
5	tot

Darüber hinaus erfolgte zur besseren Beschreibung des Untersuchungskollektivs die Erhebung vorliegender prognostisch relevanter Vorerkrankungen mittels des Charlson-Komorbiditätsindex (CKI). Der CKI erfasst 19 Begleiterkrankungen mit einem jeweils prognosegewichteten Punktwert und dient der Abschätzung der Mortalität bei komorbiden Erkrankungen (siehe Tabelle 6) [146]. Die laborchemischen Veränderungen im Rahmen einer leichten, mäßig schweren oder sehr schweren Lebererkrankung,

welche in den Komorbiditätsindex einfließen, wurden dem Verwaltungsprogramm LAURIS (Labor-Anforderung-und-Resultate-Informationssystem) der UMG entnommen.

Tabelle 6: Charlson-Komorbiditätsindex [146]

<b>Erkrankung</b>	<b>Punktwert</b>
Zustand nach Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	1
Zustand nach Apoplex	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	1
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Chronische Nierenerkrankung	2
Hemiplegie	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lebererkrankung	2
Lymphom	2
Mäßig oder schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

Die einzelnen Punkte des CKI ergeben einen von 4 Komorbiditätsgraden, welche jeweils ein individuelles Mortalitätsrisiko anzeigen. Zur besseren Veranschaulichung ist der Komorbiditätsgrad in der nachstehenden Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Charlson Komorbiditätsgrad [146]

CKI Punktwert	0	1 - 2	3 - 4	≥ 5
<b>Komorbiditätsgrad</b>	1	2	3	4
	keine bis leichte Erkrankung	leichte bis mäßige Erkrankung	mittelschwere bis schwere Erkrankung	sehr schwere Erkrankung

Alle bisher erhobenen Daten wurden den erwähnten Excel-Tabellen zugeordnet. Anschließend erfolgte die Erhebung der blutgasanalytischen Parameter, der Beatmungsparameter, der mMRC-Skala und der Beatmungsdauer während des stationären Aufenthaltes.

Mit Hilfe des Verwaltungsprogrammes LAURIS wurde bei allen Patienten eine initiale BGA sowie eine BGA zum Entlassungszeitpunkt erhoben. Über das Verwaltungsprogramm ICM ließen sich die initialen Beatmungsparameter zu Beginn der nicht-invasiven oder invasiven Beatmung und die letzten Beatmungsparameter zum Entlassungszeitpunkt erheben. Das Programm ermöglicht zudem eine chronologische Datenerfassung der Beatmungseinstellungen, Vitalparameter, therapeutischen Maßnahmen, laborchemischen Befunde und weiterer patientenindividueller Daten. Aufgrund der kontinuierlichen Aufzeichnung von Beatmungseinstellungen und aktiver Beatmungszeit wurde mittels ICM die Beatmungsdauer während des stationären Aufenthaltes jedes Patienten erfasst. Die Erhebung der mMRC-Skala erfolgte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sowie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Im letzten Schritt der Datenerhebung wurde für jeden Patienten der LTH-NIV-Gruppe das Datum der Einstellung auf eine intermittierende NIV-Therapie definiert. Für die 83 Patienten der LTH-NIV-Gruppe wurde hierfür einheitlich das Datum der Krankenhausentlassung festgelegt.

Nachdem jedem der 151 Patienten ein stationärer Aufenthalt zugeordnet werden konnte, wurden die digitalen Fallakten aller Patienten ab dem Zeitpunkt der Krankenhausentlassung analysiert. Die Fallakten enthalten alle stationären und ambulanten Aufenthalte in der UMG sowie dazugehörige Diagnosen und Arztbriefe. Ziel dieser Analyse war es, sowohl den Zeitpunkt der ersten Rehospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation als auch den Zeitpunkt der ersten erneuten Beatmungspflichtigkeit im Zusammenhang mit einer pulmonalen Exazerbation zu

extrahieren. Des Weiteren wurde für jeden der 151 Patienten 30 bis 120 Tage nach der Krankenhausentlassung ein freiwilliger Termin zur Kontrolluntersuchung in der Beatmungsambulanz der UMG vereinbart. Diese Terminvergabe hat sich an der UMG etabliert, um Patienten nach akuter NIV-Therapie im Rahmen einer pulmonalen Exazerbation frühzeitig an ein Beatmungszentrum anzubinden, sofern daran patientenseitig Interesse besteht und eine medizinische Indikation vorliegt. Die Empfehlung zur Kontrolluntersuchung nach 30 bis 120 Tagen ist der Tatsache geschuldet, dass die UMG als überregionales Beatmungszentrum einen großen Einzugsbereich (Umkreis 150 km) hat und somit ambulante Wiedervorstellungen teilweise sehr aufwendig zu organisieren sind.

Für jeden Patienten erfolgte, sofern vorliegend, die Erfassung des Datums zum Zeitpunkt der ersten Wiedervorstellung, des Datums der ersten Rehospitalisierung und des Datums der ersten erneuten stationären Beatmungsnotwendigkeit. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation des Sterbedatums, sofern der Patient verstorben war und dies den Fallakten zu entnehmen war. Ließ sich kein Sterbedatum eruieren, wurde als „Datum des letzten Kontakts“ das Entlassungsdatum des letzten stationären Aufenthaltes bzw. des letzten ambulanten Klinikbesuchs in der UMG erfasst. Für die Patienten der Non-NIV-Gruppe erfolgte darüber hinaus die Erhebung des „NIV-Einstellungsdatums im Verlauf“, sofern Patienten dieser Gruppe innerhalb des 24-monatigen Studienverlaufes auf eine NIV-Therapie eingestellt wurden.

Bereits zu Beginn wurde für das Gesamtkollektiv eine Verlaufsbeobachtung von 24 Monaten angestrebt, engl. end of study (EOS). Sofern sich dies aus den bisher erhobenen Daten ableiten ließ, erfolgte keine weitere Nachverfolgung der Patienten. Bei 95 der 151 Patienten wurde zur Vervollständigung der 24-monatigen Nachbeobachtung telefonisch Kontakt aufgenommen und nach Erläuterung des Studiendesigns wurden die Patienten zu ihrem aktuellen gesundheitlichen Befinden, zurückliegenden Hospitalisierungen im Zusammenhang mit einer pulmonalen Exazerbation sowie einer eventuellen Beatmungsnotwendigkeit und der Verwendung eines eventuell vorhandenen außerklinischen nicht invasiven Beatmungsgerätes befragt. Alle bisher gewonnenen patientenrelevanten Daten wurden in einer Excel-Tabelle „Baseline NIV Daten“ zusammengeführt.

## 2.3 Untersuchungsmethoden

### 2.3.1 Spirometrie

Die Spirometrie ist eine Routineuntersuchung zur Bestimmung der Lungenfunktion. Mittels eines Pneumotachographen können unmittelbar am Mund des Patienten Atemstromstärken gemessen und daraus resultierende Atemvolumina erhoben werden. Die Atemluft des Patienten fließt dabei direkt über einen spirometrischen Flusssensor und registriert die Strömungsgeschwindigkeit (cm/s) während der Inspiration und der Expiration. Über den geräteseitig bekannten Sensordurchmesser lässt sich daraus eine Strömungsmenge (l/s) bzw. ein Volumenfluss ableiten. Durch digitale bzw. elektronische Integration über die Zeit lassen sich aus den pneumotachographischen Kenngrößen (Atemstrom) die Atemvolumina bestimmen [147].

Die Beurteilung der Lungenfunktion der im Rahmen dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte mittels Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Diffusionsanalyse. Sowohl die spirometrischen Kenngrößen, die CO-Diffusion, als auch die Messung von Atemwegswiderständen und intrathorakaler Atemvolumina erfolgte an einem Ganzkörperplethysmographen. Es handelt sich hierbei um einen Messplatz, welcher die Bestimmung von Lungenfunktionsparametern universal und kombiniert ermöglicht.

Zur Durchführung der Untersuchungsmethode sitzt der Patient in einer aufrechten Körperposition, während der Mund des Patienten mit dem Pneumotachographen verbunden wird. Um einem möglichen Verlust von Atemvolumen vorzubeugen, werden die Nasenlöcher über eine Nasenklemme verschlossen. Nachdem der Patient einige ruhige Atemzüge getätigt hat, wird der Patient dazu angehalten langsam maximal auszuatmen und im direkten Anschluss zügig maximal einzuatmen. Auf diese Weise lässt sich die inspiratorische Vitalkapazität (IVC, Synonym VC) messen. Verlangt der Untersucher vom Patienten nun eine maximal forcierte Ausatmung, lässt sich die FEV<sub>1</sub> und die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) bestimmen. Weitere diagnostisch relevante Parameter der Spirometrie sind der peak expiratory flow (PEF), dieser entspricht der maximalen Atemstromstärke bei forcierter Expiration sowie der mean expiratory flow (MEF<sub>75%</sub>, MEF<sub>50%</sub> und MEF<sub>25%</sub>), welcher der mittleren Atemstromstärke

entspricht, sofern noch 75%/50%/25% der VC in der Lunge sind. Aus dem Quotienten von Einsekundenkapazität (Angaben in Prozent) zu Vitalkapazität ( $FEV_1: VC$ ) x 100% ergibt sich der Tiffeneau-Index.

Gemäß den aktuell gültigen GOLD-Leitlinien, der DGP und der Deutschen Atemwegsliga wurde die Obstruktion bei den in die Arbeit eingeschlossenen COPD-Patienten mit einem postbronchodilatatorischen Tiffeneau-Index < 70% oder einem Tiffeneau-Index kleiner der altersadaptierten Normgrenze definiert. Die Einteilung der Schweregrade der COPD erfolgte über die prozentuale Abweichung der postbronchodilatatorischen  $FEV_1$ -Werte von den Sollwerten [27, 29].

Damit eine obstruktive Atemwegserkrankung bei Patienten mit Verdacht auf COPD spirometrisch detektiert werden kann, muss ein reduzierter  $FEV_1/VC$ -Quotient vorliegen. Patienten mit hochgradiger Lungenüberblähung bzw. ausgeprägtem Emphysemaspekt weisen teilweise eine deutliche Verminderung der VC bei unauffälliger oder erhöhter Totalkapazität (TLC) der Lunge auf [29, 148]. Zur Detektion der COPD wird bei diesen Patienten eine Ganzkörperplethysmographie empfohlen [29].

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der internationalen und nationalen Leitlinien erfolgte die Schweregradeinteilung nach GOLD für alle Patienten des Gesamtkollektives, welche ein reduziertes  $FEV_1/VC$ -Verhältnis aufwiesen. Patienten, bei denen sich keine Einschränkung des Tiffeneau-Indexes nachweisen ließ, erfolgte die Diagnosestellung der COPD in Abhängigkeit der ganzkörperplethysmographisch erhobenen Parameter.

Die spirometrischen Messungen erfolgten mit dem Ganzkörperplethysmographen „MasterScreen“ der (Firma Jaeger, Würzburg, Deutschland).

### 2.3.2 Ganzkörperplethysmographie und Diffusionskapazität

Die Ganzkörperplethysmographie ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren zum Ausschluss und zur Analyse komplexer pulmonaler Funktionseinschränkungen. Im Gegensatz zur Spirometrie werden bei dieser Methode zusätzlich statische Lungenvolumina bestimmt, welche sich ohne die Durchführung forcierter Atemmanöver messen lassen. Die Ganzkörperplethysmographie ist damit weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängig und unterliegt somit geringeren Störfaktoren [149].

Dieses Messverfahren ermöglicht, das Lungenvolumen des Patienten nicht invasiv zu messen. Voraussetzung für solch eine Messung ist, dass sich der Patient in einer

abgeschlossenen Kammer befindet und über ein Mundstück Luft ins Freie ein- und ausatmen kann. Sowohl in der Kammer als auch im Mundstück befinden sich Sensoren, welche Druckveränderungen registrieren und aufzeichnen. Über das Mundstück lassen sich zudem Atemflüsse messen. Um das Funktionsprinzip des Ganzkörperplethysmographen nachvollziehen zu können, ist das Boyle-Mariotte-Gesetz zu betrachten, welches besagt, dass unter beständiger Temperatur das Produkt aus Druck ( $P$ ) und Volumen ( $V$ ) konstant bleibt. Da es sich bei dem Ganzkörperplethysmographen um eine luftdichte Kammer handelt, verändern sich Druck und Volumen gleichzeitig, jedoch reziprok zueinander. Innerhalb solch eines geschlossenen Raumes verursachen die Atembemühungen des Patienten Druckveränderungen in der Kammerluft, welche wiederum mit thorakalen Bewegungen einhergehen. Aus diesen Druckveränderungen können anschließend Volumenänderungen in der Lunge berechnet werden [147].

Mithilfe der Parameter des Atemflusses, der Volumen- sowie Druckänderungen lassen sich während eines Messvorganges der Strömungswiderstand während der Ruheatmung in den Atemwegen ( $R_{aw}$ ) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) bestimmen. Anders als bei der Spirometrie, bei welcher die Schwere und Existenz der Atemwegsobstruktion anhand einer Verringerung der dynamischen Atemvolumina  $FEV_1$  und  $FEV_1/FVC$  indirekt abgeleitet werden, lässt sich mittels Ganzkörperplethysmographen direkt ein Strömungswiderstand während der Ruheatmung in den Atemwegen erheben. Anhand des ITGV in Atemruhelage kann eine mögliche Lungenüberblähung nachgewiesen werden, weshalb ihm eine besondere diagnostische Bedeutung zukommt [147, 149].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Ganzkörperplethysmographie für die Auswertung der Lungenfunktion der effektive Atemwegswiderstand ( $R_{eff}$ ) verwendet. Zur Berechnung des  $R_{eff}$  ist die Kenntnis des spezifischen effektiven Atemwegswiderstandes ( $sR_{eff}$ ) und des ITGV wesentlich. Durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Beziehung zwischen Atemstrom am Mundstück und dem sich ändernden Kammerdruck lassen sich sogenannte Atemschleifen festzuhalten. Aus den Atemschleifen lässt sich der  $sR_{eff}$  ablesen. Der  $R_{eff}$  definiert sich wiederum aus der Division des  $sR_{eff}$  durch das ITGV. Neben dem  $sR_{eff}$  existiert der ebenfalls international verwendete totale Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) [149]. Das ITGV ist das Volumen, welches sich am Ende einer normalen Ausatmung noch in der Lunge befindet, damit entspricht es beim Gesunden weitestgehend der plethysmographischen funktionellen Residualkapazität ( $FRC_{pleth}$ ). Das Luftvolumen, das

nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt, bezeichnet man als Residualvolumen (RV). Lässt man den Patienten nach der Bestimmung des ITGV langsam maximal ausatmen, erhält man das expiratorische Reservevolumen (ERV). Durch Subtraktion des ERV vom ITGV kann man wiederum das RV berechnen. Die TLC bezeichnet das Volumen, das sich am Ende einer tiefen Inspiration in den Lungen befindet. Sie setzt sich aus dem RV und der VC zusammen.

Der Begriff Diffusionskapazität bezeichnet die Gasmenge, welche pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz zwischen der Alveolarluft und dem kapillären Blut der Lunge über die alveolokapilläre Membran hindurchtritt. Diffusionsstörungen können vor allem Folge einer progredienten Parenchymdestruktion bei emphysematösen Umbauten oder interstitiellen Lungenerkrankungen sein [147].

Die Bestimmung des CO-Transferfaktors ( $D_{LCO}$ ) und des Transferkoeffizienten ( $D_{LCO}/V_A$ ) ermöglicht eine weitere Differenzierung der pulmonalen Funktionseinschränkung. Der  $D_{LCO}$  entspricht der Diffusionskapazität, wohingegen der  $D_{LCO}/V_A$  das Verhältnis der pro Zeiteinheit aufgenommenen CO-Menge zum ventilierten Volumen ( $V_A$ ) angibt. Entsprechend der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der DGP soll bei Patienten ohne verringertes  $FEV_1/VC$ -Verhältnis neben den bereits erwähnten Parametern der Ganzkörperplethysmographie eine Diagnosestellung des Lungenemphysems mittels  $D_{LCO}$  erfolgen [29]. Die Verringerung der  $D_{LCO}$  deutet dabei auf das Vorliegen einer COPD vom Emphysem-Typ hin und ist mit dem Vorliegen vermehrter COPD-assoziiierter Symptome, verringerter Leistungsfähigkeit sowie einem höheren Exazerbationsrisiko verbunden [150-152].

Die Messung der plethysmographischen Parameter und der  $D_{LCO}$  erfolgte mit dem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen „Masterscreen“ (Firma Jaeger, Würzburg, Deutschland) zusammen mit den bereits beschriebenen spirometrischen Parametern.

### 2.3.3 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse gehört zu den Basisuntersuchungen, um Störungen des respiratorischen Systems zu erkennen und zu quantifizieren. Sie ist ein geeignetes Werkzeug, um sowohl Störungen des gasaustauschenden als auch des ventilierenden Systems zu detektieren und den Wirkungsgrad der Atmung zu objektivieren.

Eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz liegt definitionsgemäß bei einer isolierten Verringerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes vor. Eine ventilatorische, auch hyperkapnische Insuffizienz genannt, ist hingegen gekennzeichnet durch einen Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks [29]. Die hyperkapnische respiratorische Insuffizienz wird auch als kombinierte Störung der O<sub>2</sub>-Aufnahme und der CO<sub>2</sub>-Abgabe definiert, welche sich in hypoxämisch-hyperkapnischen Blutgasparametern zeigt [26]. In der Tabelle 8 sind die für Erwachsene geltenden Referenzbereiche für die arterielle Blutgasanalyse aufgeführt.

Tabelle 8: Referenzbereiche der Blutgasanalyse [153]

Biologische Größe	Abkürzung	Referenzbereich	Einheit
Potentia Hydrogenii	pH	7,37-7,45	-
Sauerstoffpartialdruck	paO <sub>2</sub>	72-107	mmHg
Kohlenstoffdioxidpartialdruck	paCO <sub>2</sub>	35-46 (männlich) 32-43 (weiblich)	mmHg mmHg
O <sub>2</sub> -Sättigung	SO <sub>2</sub>	94-98	%
Lactat	Lac	0,6-2,4	mmol/l
Standardbicarbonat	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22-26	mmol/l
Base Excess	BE	-2 bis +2	mmol/l

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen blutgasanalytischen Parameter wurden mit Hilfe des ABL90 FLEX, ABL 800 FLEX und ABL 510 BGA Gerätes (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) gemessen. Diese Messgeräte können Anhand eines geringen venösen, arteriellen oder kapillaren Probevolumens eine Analyse der Blutgasparameter und des Säure-Basen-Status vornehmen. Die Entnahme der dafür notwendigen Blutprobe erfolgte in den Versorgungsbereichen zentrale Notaufnahme, Weaning-Station und Intermediate Care der UMG. Wie bereits beschrieben wurde für jeden Patienten eine initiale BGA zum Zeitpunkt zu Krankenhausaufnahme sowie eine BGA zum Entlassungszeitpunkt erhoben. Bei den innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes erfassten BGA's wurde dokumentiert, ob es sich um eine elektive Kontrolluntersuchung oder um eine Wiedervorstellung im Rahmen einer klinischen Verschlechterung handelte. Zu den einzelnen Blutgasanalysen wurde jeweils der Probenotyp (kapillär/arteriell) und eine zeitgleich zur blutgasanalytischen

Untersuchung stattfindende Sauerstofftherapie mit „ja“ oder „nein“ notiert. Es wurden ausschließlich arterielle und kapilläre BGA's in die Datenerhebung einbezogen.

Alle blutgasanalytischen Parameter (Datum, Probenart, pH, pCO<sub>2</sub>, Sauerstoffgabe, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE und Lactat) gingen in die angelegte Datenbank „Baseline NIV Daten“ ein.

### 2.3.4 Nicht invasive Beatmung

Vor Beginn einer NIV-Therapie gilt es zu überprüfen, ob relevante, die NIV möglicherweise erschwerende Komorbiditäten und für die Anwendung der Therapie wesentliche Kontraindikationen vorliegen. So zählen eine fehlende Spontanatmung, eine fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege, gastrointestinale Blutungen, das Vorliegen eines Ileus und ein nicht hyperkapnisch bedingtes Koma zu den absoluten Kontraindikationen der NIV-Therapie [154]. Die Indikation zur Einleitung einer NIV-Therapie sowie ihre Verlaufskontrolle bei AECOPD oder akuter respiratorischer Insuffizienz wird anhand blutgasanalytischer Parameter, der Atemfrequenz, der SO<sub>2</sub>, transkutaner pCO<sub>2</sub>-Messungen, der Vigilanz und der klinischen Symptomatik, besonders des subjektiven Dyspnoeempfindens des Patienten, gestellt [104]. Die Beurteilung der NIV-Therapie erfolgt anhand von Erfolgskriterien, wie der Abnahme des paCO<sub>2</sub>, der Atemfrequenz, des subjektiven Dyspnoeempfindens sowie eines Anstieges des PH-Wertes und der SO<sub>2</sub> [104, 155].

Vor der Einleitung einer NIV-Therapie wird der Patient an der UMG aufgeklärt, ihm wird das Verfahren der Beatmung erklärt und er soll die Beatmungsmaske zunächst mit der Hand auf das Gesicht halten. Sofern sich eine für den Patienten und den Behandelnden zufriedenstellende Situation ergibt, wird die Maske mit einer Bandkonstruktion am Kopf des Patienten befestigt. Die am häufigsten genutzten patientenindividuellen Interfacetypen zur Einleitung der NIV-Therapie waren die Fullface-Maske und die Totalface-Maske. Die Fullface-Maske besteht aus einem harten, durchsichtigen Kunststoff, welcher Mund und Nase umschließt. Bei der Totalface-Maske wird das gesamte Gesicht einschließlich der Augen- und Stirnregion eingeschlossen. Im Vergleich zu der reinen Nasenmaske konnten für die Gesichtsmasken ein besserer initialer Effekt auf die Blutgase, ein genaueres Volumenmonitoring und eine geringere Mundleckage beobachtet werden [154]. Während der Einstellungsphase der NIV-Therapie bei den

Patienten des Gesamtkollektives wurde der Interfacetyp individuell angepasst und bei unzureichender Funktion gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie auf einen anderen Interface-Typen gewechselt [154]. Die Beurteilung der NIV-Therapie erfolgte anhand der in diesem Absatz aufgezählten Erfolgskriterien.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die Beatmung der Patienten vier verschiedene Geräte verwendet: Evita Infinity V500 und Carina (Draeger® AG & Co. KG, Lübeck, Deutschland), Stellar 100 und Astral 100/150 (ResMed® Germany Inc., Martinsried, Deutschland). Das Beatmungsgerät Evita Infinity V500 ist ein Intensivrespirator, welcher neben kontrollierten und assistiert-kontrollierten Beatmungsmodi auch über die Spontanatmung assistierende Beatmungsmodi verfügt und für die invasive sowie nicht-invasive Beatmung von intensivmedizinischen Patienten geeignet ist. Grundlegend bietet das Beatmungsgerät Carina die gleichen Funktionen wie der Intensivrespirator Evita Infinity V500. Das Beatmungsgerät verfügt jedoch zusätzlich über eine „SyncPlus-Funktion“, einer erweiterten NIV-Einstellung, weshalb es besonders für die NIV-Therapie auf IMC-Stationen geeignet ist. Die „SyncPlus-Funktion“ umfasst eine Kombination aus automatischer Leckagekompensation und ständiger automatischer Anpassung der Triggersensibilität an die tatsächlichen Atembemühungen des Patienten. Für die NIV-Therapie mittels Evita Infinity V500 und Carina werden non-vented Fullface- oder Totalface-Masken verwendet. Die Beatmungsgeräte Stellar 100 und Astral 100/150 lassen sich sowohl im klinischen als auch im außerklinischen Bereich anwenden, weshalb sie zur Einstellung und dauerhaften Durchführung der intermittierenden NIV-Therapie verwendet werden.

Die Unterstützung der Spontanatmung des Patienten erfolgt bei allen Beatmungsgeräten über zwei Drücke, den IPAP und den expiratorischen positiven Atemwegsdruck, engl. expiratory positive airway pressure (EPAP). Der EPAP lässt sich synonym mit dem Begriff des positive expiratory pressure (PEEP) verwenden. Alle hier aufgeführten Geräte verfügen über die Möglichkeit der assistiert-kontrollierten Beatmung. Dies bedeutet, dass das jeweilige Beatmungsgerät die Atembemühungen des Patienten erkennt und unterstützt bzw. assistiert, zusätzlich jedoch, wenn die Atembemühungen des Patienten nicht ausreichend sind, weitere Atemzüge liefert, womit eine kontrollierte Beatmung erfolgt. Welches Beatmungsgerät zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes verwendet wurde, lässt sich dem Verwaltungsprogramm ICM entnehmen. In diesem Programm werden kontinuierlich der Beatmungsmodus, die Beatmungsparameter und eine eventuelle Sauerstoffapplikation dokumentiert. Anhand des hinterlegten

Beatmungsmodus kann die Form der Beatmung (kontrolliert/ assistiert-spontan/ kontrolliert-assistiert) abgeleitet werden. Diese Informationen und Parameter wurden sowohl zu Beginn als auch zum Entlassungszeitpunkt des stationären Aufenthaltes ermittelt und notiert.

Es wurden folgende Parameter aus den digitalen Patientenkurven ermittelt und in die Datenbank „Baseline NIV Daten“ übertragen:

1. Beatmungszugang (invasiv/nicht-invasiv)
2. Beatmungsform (kontrolliert/ assistiert-spontan/ kontrolliert-assistiert)
3. Inspiratorischer positiver Atemwegsdruck
4. Expiratorischer positiver Atemwegsdruck
5. Tidalvolumen (VT)
6. Minutenvolumen (MV)
7. Beatmungszeit in Tagen

## 2.4 Statistische Methoden

Alle für die Untersuchung relevanten Daten wurden manuell in eine Excel- Datenbank (Microsoft® Corporation, Redmond, USA) übertragen. Zur besseren Übersicht wurden drei Datenbanken angelegt, eine für die demographischen Daten, eine für die erhobenen Parameter (BGA, Beatmungsparameter) und eine für die Parameter der Verlaufsbeobachtung. Initial erfolgte durch Plausibilitätsprüfungen die Bereinigung von Fehleintragungen. Für die deskriptive Analyse zur Darstellung von Häufigkeiten wurden kontinuierliche Variablen als Median mit dem 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung, SD) und kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben. Zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test ( $X^2$ ) und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Blutgasuntersuchungen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  als signifikant angenommen. Um einen Zusammenhang zwischen beiden Studiengruppen (LTH-NIV-Gruppe und Non-NIV-Gruppe) und der Mortalität zu untersuchen, wurde eine Überlebenskurve nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt und mittels Log-Rank-Test verglichen. Die korrespondierenden Überlebenskurven sind für beide Studiengruppen separat dargestellt. Patienten der Non-NIV-Gruppe, wurden ab dem Zeitpunkt einer notwendigen NIV-Einstellung zensiert. Zur Analyse des Effektes verschiedener Einflussgrößen auf die Mortalität wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Es wurden entsprechend Hazard Ratios (HRs) und 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) ermittelt. Adjustierte HRs zeigen hierbei die Stärke des Zusammenhanges zwischen der Einflussgröße und dem Überleben an. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

### 2.4.1 Limitationen der Arbeit

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit waren nicht alle klinischen und laborchemischen Parameter für das Gesamtkollektiv vorhanden. Insbesondere wurden

keine Parameter für das initiale Ansprechen der NIV-Therapie zu Beginn der stationären Behandlung erhoben.

Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung von verschiedenen Untersuchern vorgenommen. Da diese Daten jedoch monozentrisch, ausschließlich in der Funktionsdiagnostik der Inneren Medizin B der UMG erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass die Messungen einem einheitlichen Standard folgen. Die Anzahl der Patienten, die sich innerhalb des angebotenen Kontrollzeitraumes von 8-12 Wochen vorgestellt hat, muss als klein angesehen werden, was die Aussagekraft der Parameter dieser Kontrolle limitiert. Als Endpunkt der Überlebenszeitanalyse wurde jeweils der Tod eines Patienten gewählt, wobei Verzerrungen durch andere lebenslimitierende Erkrankungen möglich sind. Relevante Fehler bei der Datenübertragung können nicht sicher ausgeschlossen werden, um jedoch das Qualitätsniveau der Daten zu wahren, erfolgte eine kontinuierliche Plausibilitätsprüfung.

Für 12 Patienten der Non-NIV-Gruppe konnten keine vollständigen Lungenfunktionsparameter erhoben werden, sodass einzelne Parameter aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden und nicht zur Charakterisierung der Patienten hinzugezogen werden konnten. Da es sich jedoch um 2 annähernd gleich große Studiengruppen von ausreichender Fallzahl handelt und innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes kein „lost of follow-up“ verzeichnet wurde, kann für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit von einem repräsentativen Studienkollektiv ausgegangen werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika und demografische Daten des Gesamtkollektivs

Das in die vorliegende Arbeit eingeschlossene Untersuchungskollektiv umfasst 151 Patienten mit COPD. Für 139 dieser Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits eine COPD gemäß der GOLD-Klassifikation vorbeschrieben. Für 12 Patienten ließ sich trotz anamnestisch vorbeschriebener COPD kein COPD-Schweregrad zuordnen, da bereits ein FEV<sub>1</sub>/FVC-Quotient > 70% vorlag [27].

Von den 139 Patienten mit vorbeschriebener GOLD-Klassifikation wurden sieben Patienten (5%) dem GOLD-Schweregrad I, 29 Patienten (20,9%) dem GOLD-Schweregrad II, 33 Patienten (23,7%) dem GOLD-Schweregrad III und 70 Patienten (50,4%) dem GOLD-Schweregrad IV zugeordnet. Somit wiesen über zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten eine schwere beziehungsweise sehr schwere COPD auf.

Insgesamt konnten 58 Frauen (38,4%) und 93 Männer (61,6%) im Alter von 36 bis 90 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs wurde mit  $67 \pm 10$  Jahren bestimmt.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse konnte für 125 Patienten des Gesamtkollektivs ein Raucherstatus erhoben werden. Von diesen Patienten waren 53 aktive Raucher (42,4%), 59 Ex-Raucher (47,2%) und 13 Patienten (10,4%) hatten nie geraucht. Für 26 Patienten des Gesamtkollektivs war die Erhebung des Raucherstatus retrospektiv nicht möglich. Dies betraf 19 Patienten (22,9%) der LTH-NIV-Gruppe und 7 Patienten (10,3%) der Non-NIV-Gruppe. Der durchschnittliche BMI des Gesamtkollektivs wurde mit  $30,9 \pm 10,7$  kg/m<sup>2</sup> bestimmt. Die nachstehende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die klinischen Charakteristika des Gesamtkollektivs.

Tabelle 9: Klinische Charakteristika des Gesamtkollektivs

Parameter	n=	Median (q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ); MW ± SD; n (%)
	Gesamtkollektiv n=151	
Alter in Jahren		68 (60; 76); 67 ± 10
Weibliches Geschlecht		58 (38,4%)
Größe in cm		170 (165; 175); 171 ± 8
Gewicht in kg		83 (70; 103); 90 ± 32
BMI in kg/m <sup>2</sup>		27,8 (24,2; 35,9); 30,9 ± 10,7
	GOLD-Stadium (vorbekannt) n=139	
GOLD-Stadium I/II		36 (25,9%)
GOLD-Stadium III/IV		103 (74,1%)
	Raucherstatus (bekannt) n=125	
Aktive Raucher		53 (42,4%)
Ex-Raucher		59 (47,2%)
Nie-Raucher		13 (10,4%)

In der LTH-NIV-Gruppe ließen sich 22 Patienten (26,5%) dem GOLD-Schweregrad I und II und 61 Patienten (73,5%) dem GOLD-Schweregrad III und IV zuordnen. In der Non-NIV-Gruppe wiesen 14 Patienten (25%) eine COPD mit dem GOLD-Schweregrad I und II und 42 Patienten (75%) eine COPD mit dem GOLD-Schweregrad III und IV auf (siehe Abbildungen 5 und 6).

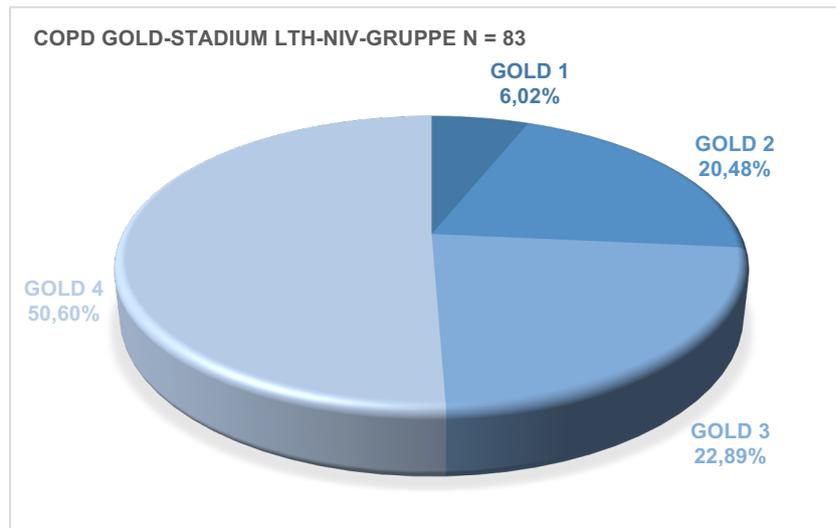


Abbildung 5: Verteilung der COPD-Stadien nach GOLD in der LTH-NIV-Gruppe

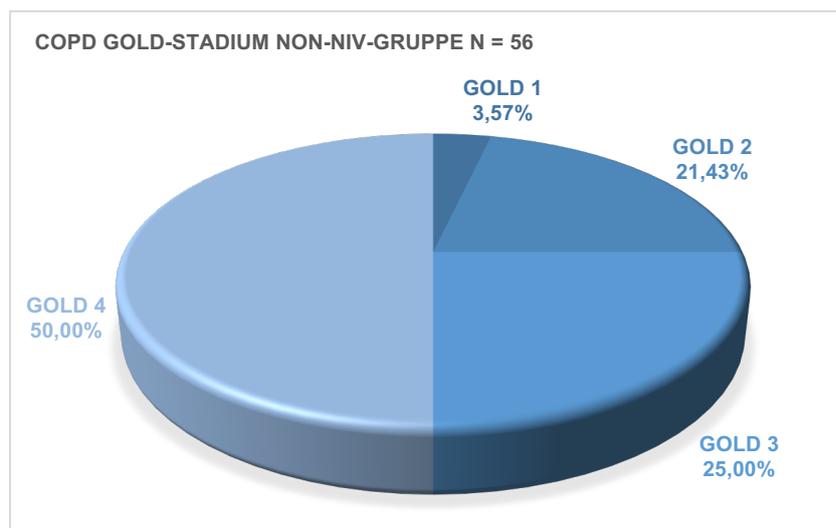


Abbildung 6: Verteilung der COPD-Stadien nach GOLD in der Non-NIV-Gruppe

In der LTH-NIV-Gruppe befanden sich 51 Männer (61,4%) und 32 Frauen (38,6%), wobei das durchschnittliche Alter bei  $66 \pm 11$  Jahren lag. In der Non-NIV-Gruppe befanden sich 42 Männer (61,6%) und 26 Frauen (38,4%) und das durchschnittliche Alter wurde mit  $69 \pm 9$  Jahren bestimmt. Auf das Alter bezogen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,2374$ ).

Der Anteil der aktiven Raucher verteilte sich in beiden Studiengruppen annähernd gleich (42,2% vs. 42,6%). In der LTH-NIV-Gruppe war der Anteil der Ex-Raucher geringfügig höher mit 32 Patienten (50%) vs. 27 Patienten (44,3%). In der Non-NIV-Gruppe war der Anteil derer, die niemals geraucht hatten, höher als in der LTH-NIV-Gruppe (13,1% vs. 7,8%). Bezüglich des Raucherstatus fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,497$ ).

Bei den Patienten der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche BMI bei  $33,2 \pm 11,2$  kg/m<sup>2</sup>. In der Non-NIV-Gruppe wurde der durchschnittliche BMI mit  $28 \pm 9,3$  kg/m<sup>2</sup> ermittelt. Dabei war ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen festzustellen ( $p<0,001$ ).

Die für die LTH-NIV-Gruppe und für die Non-NIV-Gruppe erhobenen demographischen Basisdaten und klinischen Charakteristika sind in der Nachfolgenden Tabelle 10 dargestellt.

Im untersuchten Gesamtkollektiv konnte für 151 Patienten ein CKI erhoben werden, wobei für jeden der Patienten (100%) eine chronische Lungenerkrankung mit einem prognosegewichteten Punktwert von 1 erfasst wurde. Bei 10 Patienten (12,1%) der LTH-NIV-Gruppe wurde zum Zeitpunkt der Datenerfassung ein Punktwert von 1 dokumentiert, sodass bei diesen Patienten neben der chronischen Lungenerkrankung keine weitere prognosegewichtete Erkrankung des CKI vorlag. In der Non-NIV-Gruppe wiesen dagegen 25 Patienten (36,8%) einen Punktwert von 1 auf und damit keine weitere den CKI definierende Erkrankung.

Tabelle 10: Klinische Charakteristika und demographische Daten der LTH-NIV-Gruppe und der Non-NIV-Gruppe

Parameter	n=	LTH-NIV-Gruppe Median (q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ) MW ± SD n (%)	n=	Non-NIV-Gruppe Median (q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ) MW ± SD n (%)	p-Wert
Total	151		151		
Alter in Jahren		68 (59; 76), 66 ± 11		68 (61; 77), 69 ± 9	0,2374
Weibliches Geschlecht		32 (38,6%)		26 (38,4%)	0,968
Größe in cm		170 (165; 175), 171 ± 8		170 (165; 175), 171 ± 8	0,9506
Gewicht in kg		90 (75; 114), 97 ± 35		75 (65; 98), 82 ± 27	<0,001
BMI in kg/m <sup>2</sup>		32,6 (25,5; 38,7), 33,2 ± 11,2		26,0 (22,0; 31,2), 28,0 ± 9,3	<0,001
COPD (vorbekannt)	83		56		0,846
GOLD-Stadium I/II		22 (26,5%)		14 (25%)	
GOLD-Stadium III/IV		61 (73,5%)		42 (75%)	
Raucherstatus (vorbekannt)	64		61		0,497
Aktive Raucher		27 (42,2%)		26 (42,6%)	
Ex-Raucher		32 (50%)		27 (44,3%)	
Nie-Raucher		5 (7,8%)		8 (13,1%)	

In der LTH-NIV-Gruppe fanden sich bei 73 Patienten neben der chronischen Lungenerkrankung ein oder mehrere koinzidente Erkrankungen des CKI, welche sich wie folgt verteilen: Herzinsuffizienz bei 47 Patienten (56,6%), Diabetes mellitus Typ II bei 44 Patienten (53%), chronische Nierenerkrankung bei 29 Patienten (34,9%), leichte Leberwerterhöhung bei 27 Patienten (32,5%), Diabetes mellitus Typ II mit Endorganschäden bei 18 Patienten (21,7%), Zustand nach Herzinfarkt bei 10 Patienten (12,0%), peripher arterielle Verschlusskrankheit bei 10 Patienten (12,0%), cerebrovaskuläre Erkrankungen bei 5 Patienten (6%), Demenz bei 3 Patienten (3,6%), Ulkuskrankheit bei 3 Patienten (3,6%) und schwere Lebererkrankung bei einem Patienten (1,2%). Bei keinem der Patienten der LTH-NIV-Gruppe bestand zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Kollagenose, ein Tumorleiden, eine Leukämie, ein Lymphom oder das Erworbene Immunschwäche-Syndrom, engl. acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Zur besseren Veranschaulichung ist die Verteilung der Komorbiditäten im nachfolgenden Balkendiagramm dargestellt (Abbildung 7).

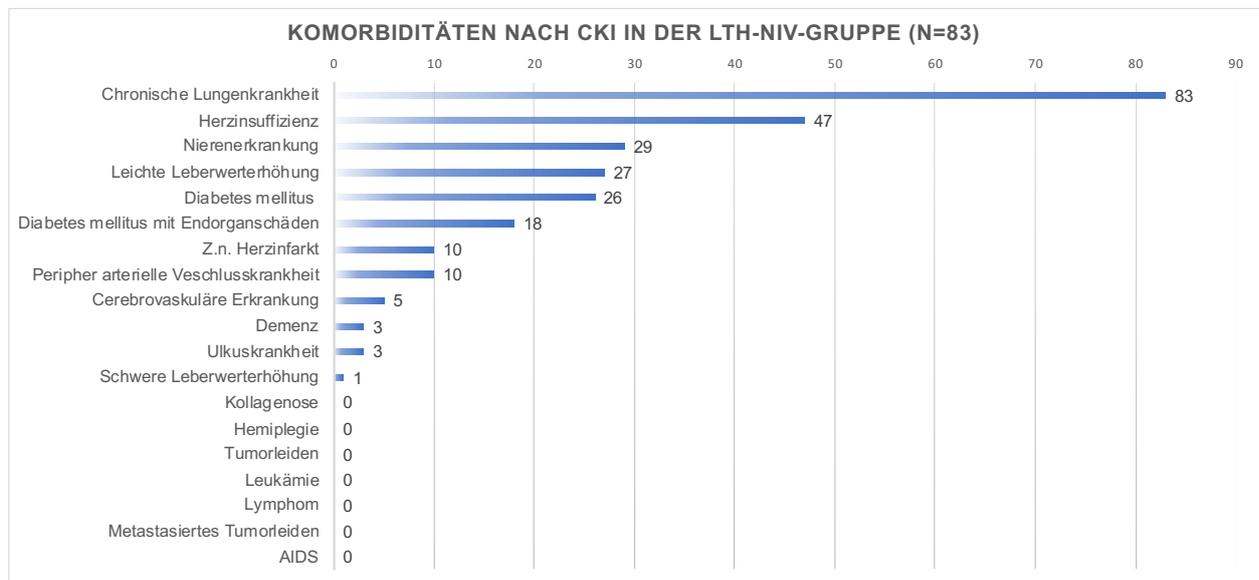


Abbildung 7: Komorbiditäten nach CKI in der LTH-NIV-Gruppe

In der Non-NIV-Gruppe fanden sich bei 43 Patienten neben der chronischen Lungenerkrankung ein oder mehrere koinzidente Erkrankungen des CKI, welche sich wie folgt verteilten: Herzinsuffizienz bei 23 Patienten (33,8%), Diabetes mellitus bei 17 Patienten (25%), leichte Leberwerterhöhung bei 14 Patienten (20,6%), peripher arterielle Verschlusskrankheit bei 13 Patienten (19,1%), Zustand nach Herzinfarkt bei 10 Patienten (14,7%), chronische Nierenerkrankung bei 8 Patienten (11,8%), cerebrovaskuläre Erkrankungen bei 6 Patienten (8,8%), Diabetes mellitus mit Endorganschäden bei 4 Patienten (5,9%), Demenz bei 1 Patienten (1,5%), Hemiplegie bei 1 Patienten (1,5%) und Tumorleiden bei 1 Patienten (1,5%). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde für keinen der Patienten der Non-NIV-Gruppe eine Kollagenose, eine Ulkuskrankheit, eine Leukämie, ein Lymphom, eine schwere Leberwerterhöhung, ein metastasiertes Tumorleiden oder AIDS erhoben. Die einzelnen Komorbiditäten des CKI sind im nachstehenden Balkendiagramm veranschaulicht (Abbildung 8).

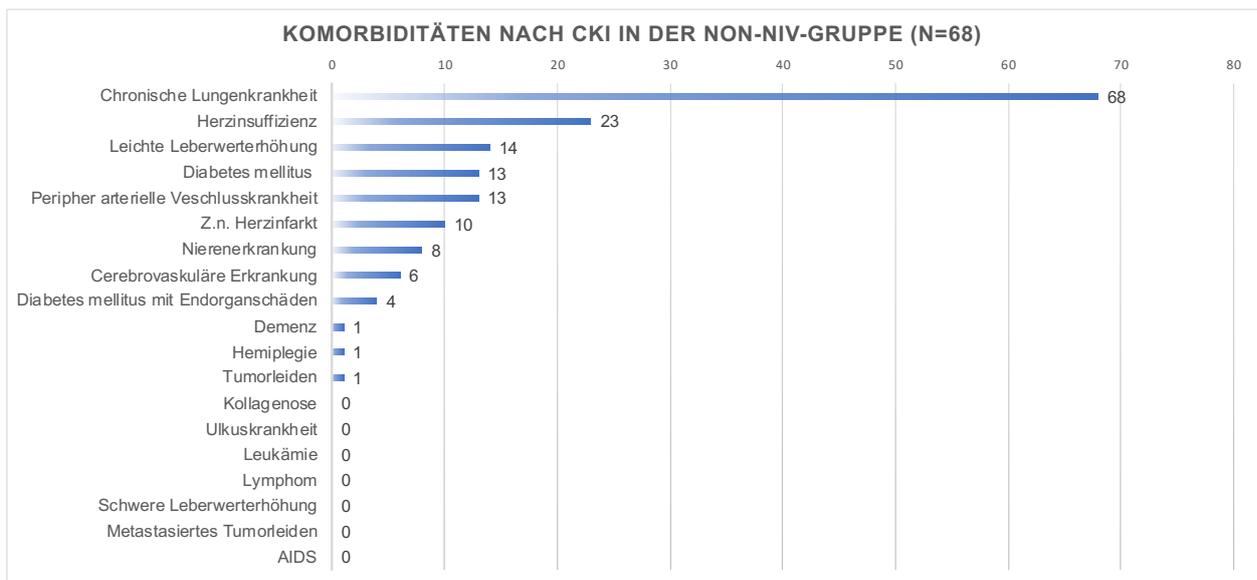


Abbildung 8: Komorbiditäten nach CKI in der Non-NIV-Gruppe

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen fanden sich bezüglich der Verteilung der Herzinsuffizienz ( $p=0,005$ ), der chronischen Nierenerkrankung ( $p=0,001$ ). In der LTH-NIV-Gruppe war bei 44 Patienten (53%) und in

der Non-NIV-Gruppe bei 17 Patienten (25%) ein Diabetes mellitus vorbeschrieben. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Zur Objektivierung des Mortalitätsrisikos wurde bei 26 Patienten (31,3%) der LTH-NIV-Gruppe ein Komorbiditätsgrad von 2 mit leichter bis mäßiger Erkrankung (Index von 1 oder 2 Punkten) erfasst. 34 Patienten (41%) wiesen eine mittelschwere bis schwere Erkrankung und damit einen Komorbiditätsgrad von 3 (Index von 3 der 4 Punkten) auf. Ein Komorbiditätsindex von 4 (Index  $\geq 5$  Punkten) wurde bei 23 Patienten (27,7%) der LTH-NIV-Gruppe aufgrund sehr schwerer Erkrankung dokumentiert.

Insgesamt wiesen in der Non-NIV-Gruppe 37 Patienten (54,4%) einen Komorbiditätsgrad von 2 mit leichter bis mäßiger Erkrankung auf. Bei 23 Patienten (33,8%) wurde ein Komorbiditätsgrad von 3 mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung dokumentiert. Ein Komorbiditätsgrad von 4 wurde bei 8 Patienten (11,8%) aufgrund sehr schwerer Erkrankung erfasst. Die Tabelle 11 gibt Auskunft über die Vorerkrankungen und Komorbiditätsgrade.

Die unterschiedliche Verteilung der Komorbiditätsgrade in beiden Studiengruppen war statistisch signifikant bei einem p-Wert von 0,002, wobei der Anteil von Patienten mit höheren Komorbiditätsgraden in der LTH-NIV-Gruppe größer war als in der Non-NIV-Gruppe.

Tabelle 11: Vorerkrankungen und Komorbiditätsgrade anhand des CKI im Vergleich zwischen beiden Studiengruppen

	<b>LTH-NIV-Gruppe (n=83)</b>	<b>Non- NIV-Gruppe (n=68)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorerkrankung (CKI)</b>	n (%)	n (%)	
Chronische Lungenerkrankung	83 (100%)	68 (100%)	1,000
Herzinsuffizienz	47 (56,6%)	23 (33,8%)	0,005
Chronische Nierenerkrankung	29 (34,9%)	8 (11,8%)	0,001
Leichte Lebererkrankung	28 (33,7%)	14 (20,6%)	0,073
Diabetes m. ohne Endorganschäden	44 (53%)	17 (25%)	<0,001
Diabetes m. mit Endorganschäden	18 (21,7%)	4 (5,9%)	0,01
Zustand nach Herzinfarkt	10 (12%)	10 (14,7%)	0,632
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	10 (12%)	13 (19,1%)	0,229
Z.n. Apoplex	5 (6%)	6 (8,8%)	0,544
Demenz	3 (3,6%)	1 (1,5%)	0,628
Ulkuskrankheit	3 (3,6%)	0	0,253
Schwere Lebererkrankung	1 (1,2%)	0	1,000
<b>Komorbiditätsgrad (nach CKI)</b>			0,002
Kein bis leicht (Grad 1)	0	0	
Leicht bis mäßig (Grad 2)	26 (31,3%)	37 (47,1%)	
Mittel bis schwer (Grad 3)	34 (41%)	31 (45,6%)	
Sehr schwer (Grad 4)	23 (27,7%)	5 (7,4%)	

Für 146 der 151 Patienten wurde retrospektiv der ECOG Score ermittelt. Bei 5 Patienten des Gesamtkollektivs war eine retrospektive Dokumentation des ECOG Score aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Mit 90,4% (n=132) wurde für den überwiegenden Teil der Untersuchten ein ECOG Score von 1-2 Punkten ermittelt. Bei 11 Patienten (7,5%) wurde ein Punktwert von 3 dokumentiert. Der niedrigste ECOG Score von 0 Punkten wurde bei 2 Patienten (1,3%) und der höchste ECOG Score von 4 Punkten bei 1 Patienten (0,7%) erhoben.

Ein ECOG Score von 0 Punkten (normale uneingeschränkte Aktivität) fand sich bei 2 Patienten der LTH-NIV-Gruppe, während in der Non-NIV-Gruppe bei keinem Patienten ein ECOG Score von 0 Punkten verzeichnet wurde. Prozentual wiesen in beiden Gruppen annähernd gleich viele Patienten einen ECOG Score von 1 Punkt bei eingeschränkter

körperlicher Aktivität, jedoch aufrechterhaltener Berufstätigkeit auf (51,3% vs. 47,1%). Der Anteil der Patienten mit verbliebener Selbstversorgung bei nicht aufrechterhaltener Berufstätigkeit (ECOG Score 2) war in der LTH-NIV-Gruppe geringer als in der Non-NIV-Gruppe (37,2% vs. 45,6%). Ein ECOG Score von 3 Punkten mit deutlich eingeschränkter Selbstversorgung und Immobilität  $\geq 50\%$  der täglichen Wachzeit war in beiden Gruppen annähernd gleich vertreten (7,7% vs. 7,4%). Eine absolute Pflegebedürftigkeit (ECOG Score 4) wurde für einen Patienten der LTH-NIV-Gruppe ermittelt. Die Verteilung des ECOG Score war bei einem p-Wert von 0,452 in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

### 3.2 Blutgasanalytische Parameter

Im Folgenden werden die blutgasanalytischen Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sowie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung dargestellt. Zusätzlich werden die im Rahmen der Nachverfolgung erhobenen Blutgasanalysen ausgewertet.

#### 3.2.1 Parameter zur Krankenhausaufnahme

Bei 80 von 83 Patienten der LTH-NIV-Gruppe erfolgte die Dokumentation einer initialen arteriellen (49,4%) oder kapillären (47%) Blutgasanalyse zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Für 3 Patienten (3,6%) konnte die Differenzierung des Probenotyps aufgrund nicht vorhandener Dokumentation nicht ermittelt werden. In der Non-NIV-Gruppe konnte für jeden der 68 Patienten eine initiale arterielle (67,7%) oder kapilläre (32,3%) BGA erfasst werden.

Tabelle 12: Blutgasanalytische Parameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

Total	pH MW ± SD	pO <sub>2</sub> in mmHg MW ± SD	pCO <sub>2</sub> in mmHg MW ± SD	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> in mmol/l MW ± SD	BE in mmol/l MW ± SD
n=151	7,35 (± 0,1)	71,0 (± 25,1)	63,3 (± 15,5)	31,5 (± 6,2)	7,3 (± 5,9) (n=149)

Der pH-Wert des Blutes wurde für alle Patienten der LTH-NIV-Gruppe und der Non-NIV-Gruppe bestimmt. In beiden Studiengruppen konnte kein statistischer Unterschied zwischen den initial erhobenen pH-Werten (7,35 vs. 7,34) festgestellt werden. Der pO<sub>2</sub> zeigte sowohl in der LTH-NIV-Gruppe als auch in der Non-NIV-Gruppe eine große Variabilität. In der LTH-NIV-Gruppe wurden die Werte zwischen 23,3 mmHg und 109 mmHg ermittelt und lagen durchschnittlich bei 64,5 ± 17,5 mmHg. In der Non-NIV-Gruppe variierten die Parameter für pO<sub>2</sub> zwischen 40,1 mmHg und 191 mmHg, damit lagen sie durchschnittlich bei 78,9 ± 30,4 mmHg. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant bei einem p-Wert von 0,005. Zum Zeitpunkt der Abnahme der BGA erhielten 146 Patienten beider Studiengruppen und somit annähernd das Gesamtkollektiv eine Sauerstoffinsufflation. Für 2 Patienten der LTH-NIV-Gruppe lag bezüglich der inhalativen Sauerstofftherapie zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme keine Information vor. In der nachstehenden Abbildung 9 sind die pO<sub>2</sub>-Werte beider Studiengruppe veranschaulicht.

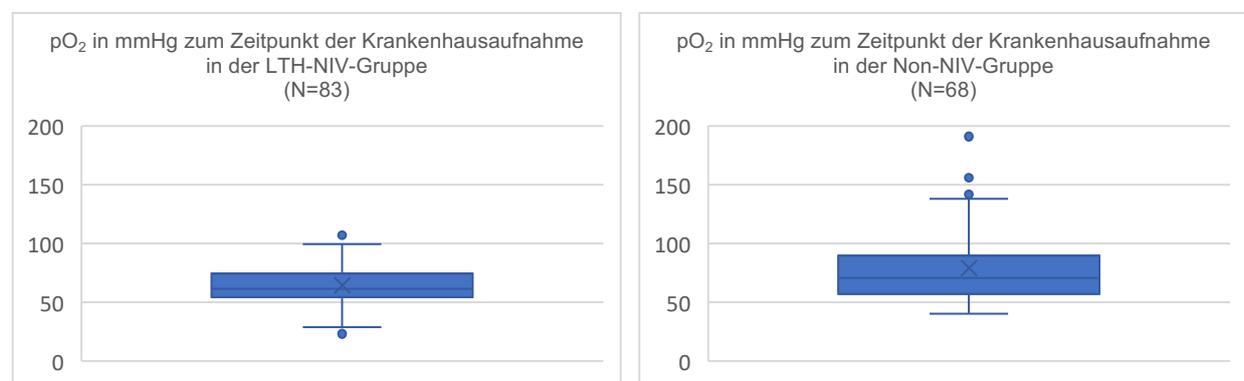


Abbildung 9: Initiale pO<sub>2</sub>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

Die initial ermittelten Werte für den pCO<sub>2</sub> unterschieden sich in beiden Studiengruppen statistisch signifikant (p=0,014). In der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche pCO<sub>2</sub> bei 66,1 ± 14,7 mmHg. In der Non-NIV-Gruppe waren die pCO<sub>2</sub>-Werte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Durchschnitt mit 59,9 ± 15,9 mmHg um 6,2 mmHg niedriger als in der LTH-NIV-Gruppe. In der nachstehenden Abbildung 10 sind die pCO<sub>2</sub>-Werte beider Studiengruppe dargestellt.

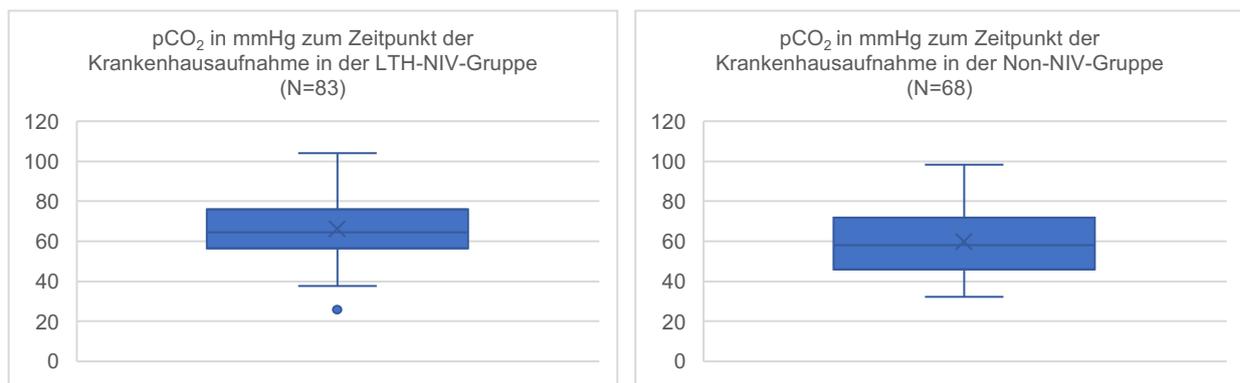


Abbildung 10: Initiale pCO<sub>2</sub>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich

Zusammenfassend zeigten alle Patienten zum Beginn der NIV-Therapie eine respiratorische Insuffizienz Typ II, wobei bei einem durchschnittlichen pH-Wert von 7,3 ± 0,1 eine leichte bis mittelgradige (pH: 7,3 – 7,35) akute hyperkapnische respiratorische Azidose vorlag.

Das HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme wurde für das gesamte Studienkollektiv ermittelt. In der LTH-NIV-Gruppe lag das HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Durchschnitt bei 33,6 ± 6,6 mmHg. Das durchschnittliche HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> der Non-NIV-Gruppe wurde mit 28,9 ± 4,6 mmHg ermittelt. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von <0,001 statistisch hoch signifikant. In der nachstehenden Abbildung 11 sind die HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Werte beider Studiengruppe gegenübergestellt.

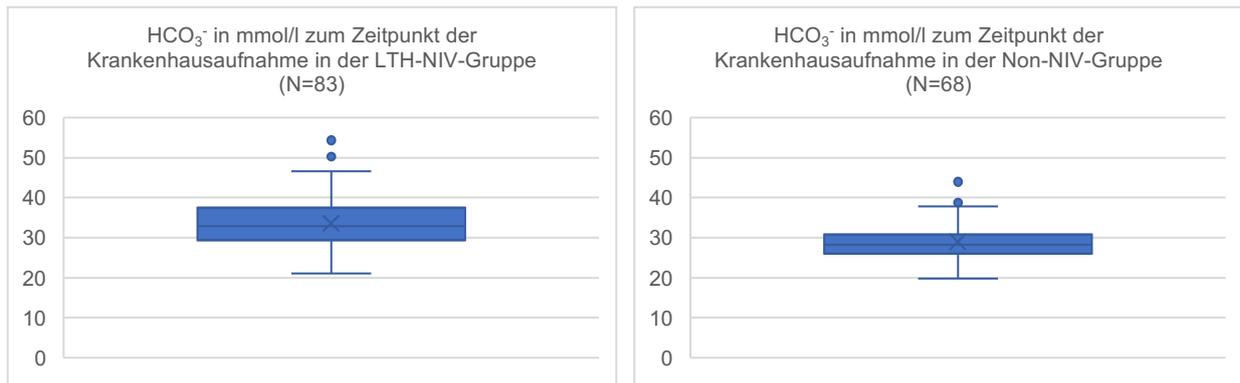


Abbildung 11: Initiale HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich

Der BE wurde für 83 Patienten der LTH-NIV-Gruppe und für 68 Patienten der Non-NIV-Gruppe analysiert. Die Abbildung 12 zeigt den BE für beide Studiengruppen zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes. Die Werte für den BE der LTH-NIV-Gruppe lagen im Durchschnitt bei  $9,3 \pm 6$  mmol/l. In der Non-NIV-Gruppe wurde ein durchschnittlicher BE von  $4,8 \pm 4,7$  mmol/l ermittelt. Dieser Unterschied zwischen beiden Studiengruppen erwies sich bei einem p-Wert von  $<0,001$  als statistisch hoch signifikant.

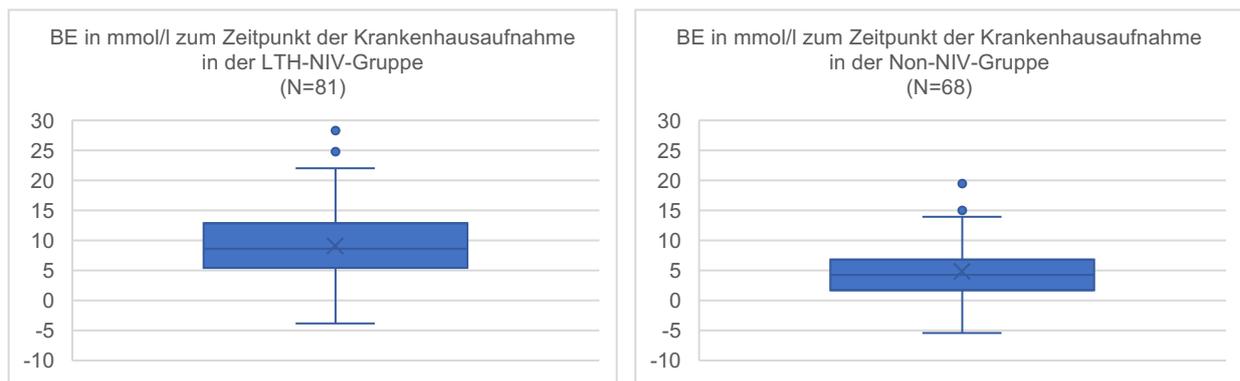


Abbildung 12: Initiale BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich

In der folgenden Tabelle 13 sind die initialen blutgasanalytischen Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zusammengefasst.

Tabelle 13: Vergleich der initialen blutgasanalytischen Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zwischen beiden Studiengruppen

Parameter	LTH-NIV-Gruppe	Non-NIV-Gruppe	p-Wert
	n=83 Median (q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ), MW ± SD	n=68 Median (q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ), MW ± SD	
pH	7,4 (7,4; 7,3), 7,3 (± 0,1)	7,4 (7,4; 7,3), 7,3 (± 0,1)	0,564
pO <sub>2</sub> in mmHg	61,3 (54,3; 74,6), 64,5 (± 17,5)	70,8 (58,0; 89,4), 78,9 (± 30,4)	0,005
pCO <sub>2</sub> in mmHg	64,4 (56,4; 76,0), 66,1 (± 14,7)	58,2 (46,2; 71,9), 59,9 (± 15,9)	0,014
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> in mmol/l	32,9 (29,3; 37,5), 33,6 (± 6,6)	28,3 (26,0; 30,7), 28,9 (± 4,6)	<0,001
BE in mmol/l	8,9 (5,8; 12,9), 9,3 (± 6,0) (n=81)	4,3 (1,8; 6,8), 4,8 (± 4,7)	<0,001

### 3.2.2 Parameter zur Krankenhausentlassung

Für das Gesamtkollektiv (151 Patienten) konnte eine BGA zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung analysiert werden. Die Ermittlung des jeweiligen Probenotyps (arteriell vs. kapillär) konnte bei allen Patienten bis auf einen Patienten (1,5%) der Non-NIV-Gruppe vorgenommen werden. In der LTH-NIV-Gruppe wurden 66 (79,5%) arterielle und 17 (20,5%) kapilläre BGA's identifiziert. In der Non-NIV-Gruppe fand sich mit 50 (73,5%) kapillären und 17 (25%) arteriellen BGA's eine ähnliche Verteilung, jedoch mit einer prozentualen Häufung des anderen Probenotyps.

Die pH-Werte der beiden Studiengruppen wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Der pH-Wert der LTH-NIV-Gruppe lag durchschnittlich bei  $7,43 \pm 0,04$ . In der Non-NIV-Gruppe wurde der durchschnittliche pH-Wert mit  $7,44 \pm 0,05$  erfasst.

Der pO<sub>2</sub> zeigte bei den 151 Patienten eine große Schwankungsbreite zwischen minimal 41,3 mmHg und maximal 157 mmHg auf. Im Gruppenvergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den pO<sub>2</sub>-Werten der LTH-NIV-Gruppe mit durchschnittlich  $66,6 \pm 12,2$  mmHg und den pO<sub>2</sub>-Werten der Non-NIV-Gruppe mit durchschnittlich  $68,2 \pm 18,2$  mmHg (p-Wert = 1,000), siehe Abbildung 13. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme erhielten 72 Patienten (86,8%) der LTH-NIV-Gruppe eine inhalative Sauerstofftherapie. In der Non-NIV-Gruppe konnte aufgrund fehlender Datensätze bei 8

von 68 Patienten (11,8%) keine Information bezüglich des Vorliegens einer inhalativen Sauerstofftherapie gewonnen werden. Von den 60 Patienten erhielten 41 (68,3%) zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Sauerstoffinsufflation.

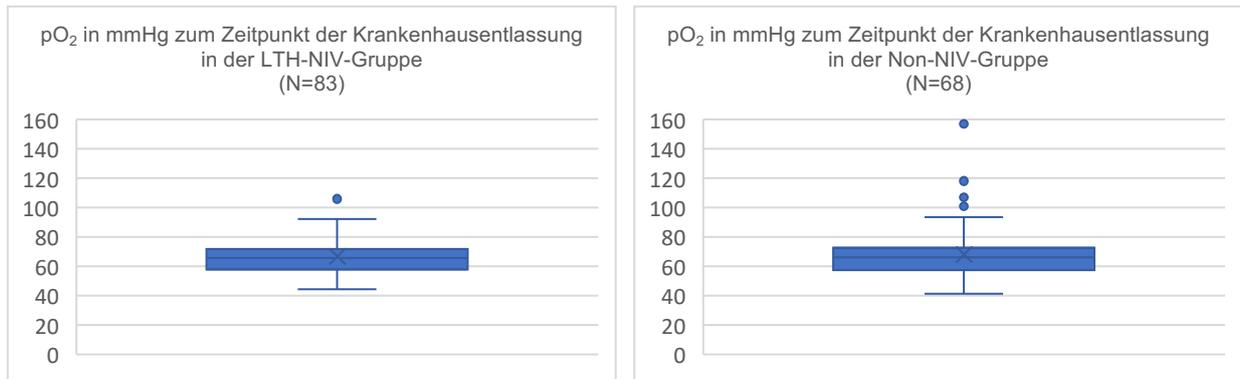


Abbildung 13:  $pO_2$ -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Gruppenvergleich

Die für das Gesamtkollektiv ermittelten  $pCO_2$ -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zeigten insgesamt eine geringere Schwankungsbreite (28,7 mmHg bis 77,7 mmHg) um den Normwert als zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (25,8 mmHg bis 104 mmHg) auf, siehe Abbildung 14. In der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche  $pCO_2$ -Wert bei  $44,3 \pm 6,3$  mmHg. Der bei 68 Patienten der Non-NIV-Gruppe ermittelte  $pCO_2$ -Wert wurde mit  $45,8 \pm 8,7$  mmHg dokumentiert. Im Vergleich der Studiengruppen war der am Ende des stationären Aufenthaltes bestimmte durchschnittliche  $pCO_2$ -Wert in der LTH-NIV-Gruppe geringer, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (44,3 vs. 45,8 mmHg).

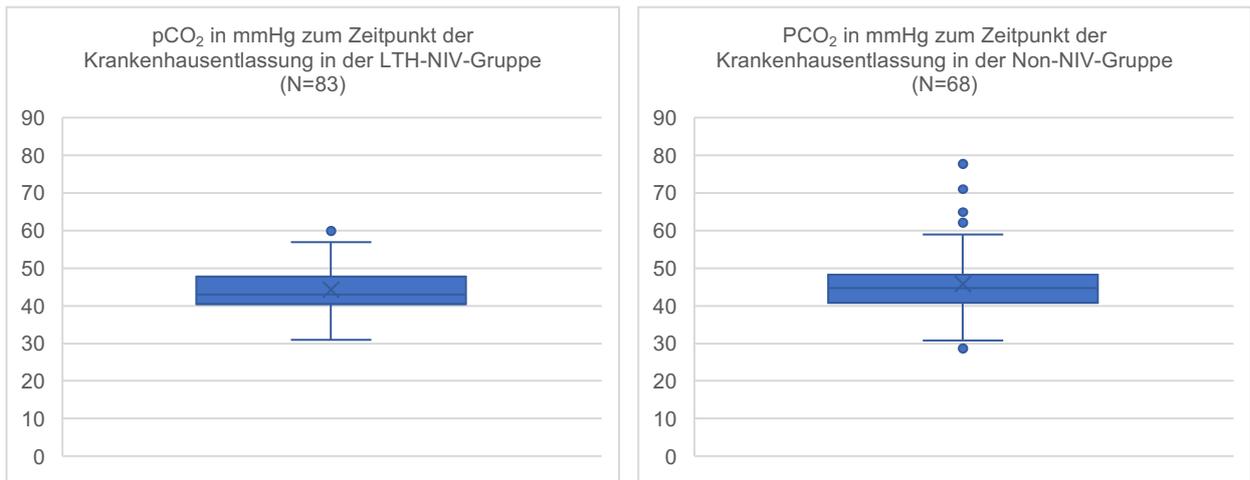


Abbildung 14: pCO<sub>2</sub>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

Ein Vergleich der initialen pCO<sub>2</sub>-Parameter mit den pCO<sub>2</sub>-Parametern zum Ende der stationären Behandlung ist in der Abbildung 15 im Gruppenvergleich dargestellt.

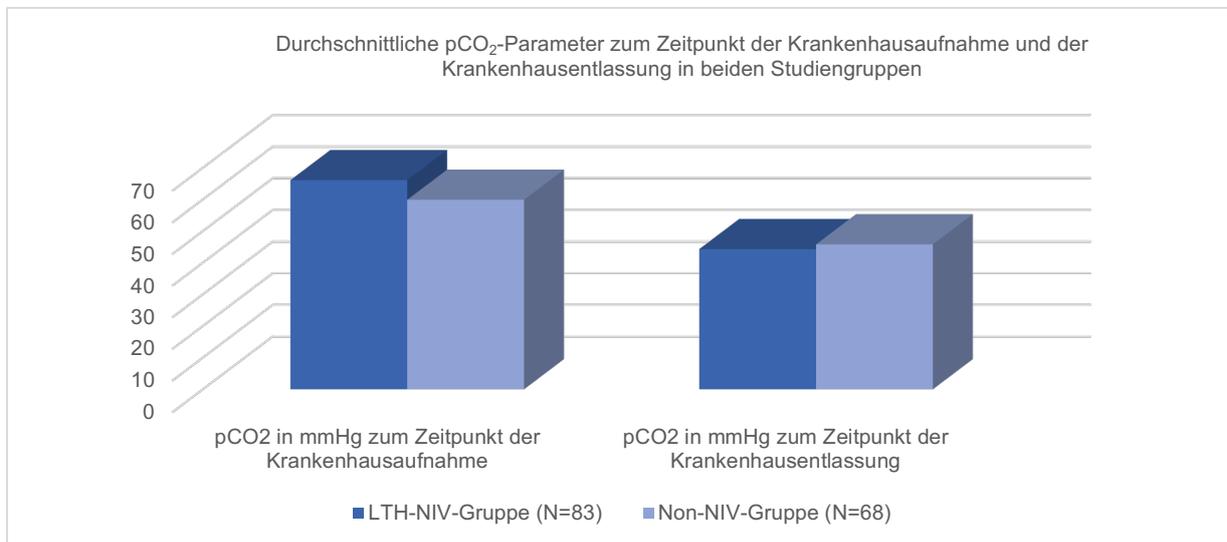


Abbildung 15: Vergleich der pCO<sub>2</sub>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen

In der LTH-NIV-Gruppe lag das zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung gemessene HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Durchschnitt bei 29,1 ± 4,4 mmol/l. Das analog zur LTH-NIV-Gruppe

gemessene  $\text{HCO}_3^-$  wurde in der Non-NIV-Gruppe mit durchschnittlich  $30,1 \pm 4,4$  mmol/l erfasst. Die  $\text{HCO}_3^-$ -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung sind in der nachstehenden Abbildung 16 dargestellt. Dieser Unterschied verfehlte bei einem p-Wert von 0,085 nur knapp die statistische Signifikanz.

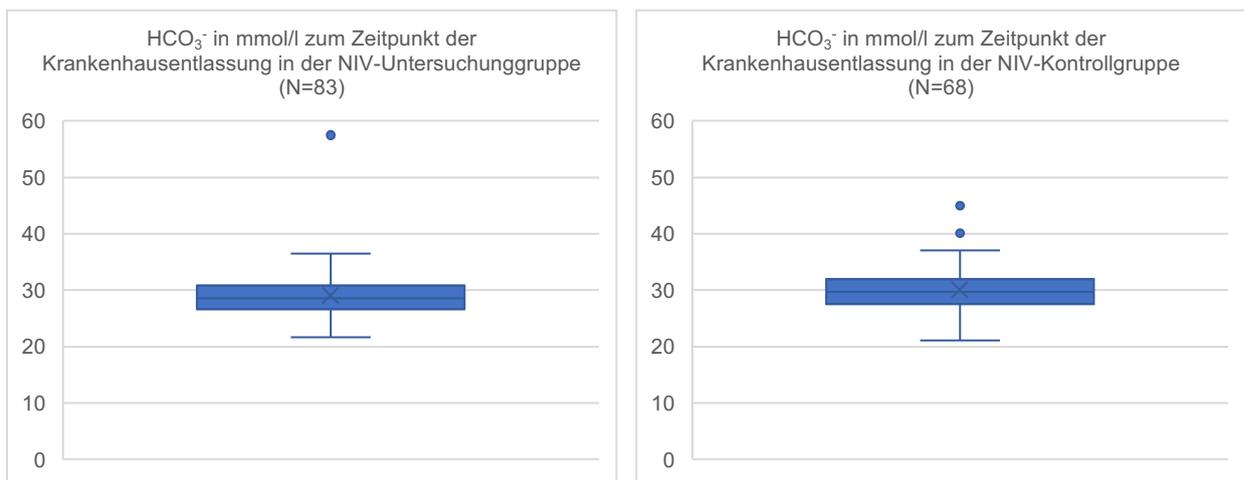


Abbildung 16:  $\text{HCO}_3^-$ -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

Anhand der durchschnittlich gemessenen Parameter für das  $\text{HCO}_3^-$  zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung zeigt sich ein unterschiedlicher Verlauf innerhalb der beiden Gruppen. In der LTH-NIV-Gruppe wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (29,1 mmol/l) ein im Durchschnitt um 4,5 mmol/l geringeres  $\text{HCO}_3^-$  als zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (33,6 mmol/l) auf. In der Non-NIV-Gruppe blieben die Parameter für das  $\text{HCO}_3^-$  annähernd konstant bzw. stiegen im Durchschnitt um 0,2 mmol/l, siehe Abbildung 17.

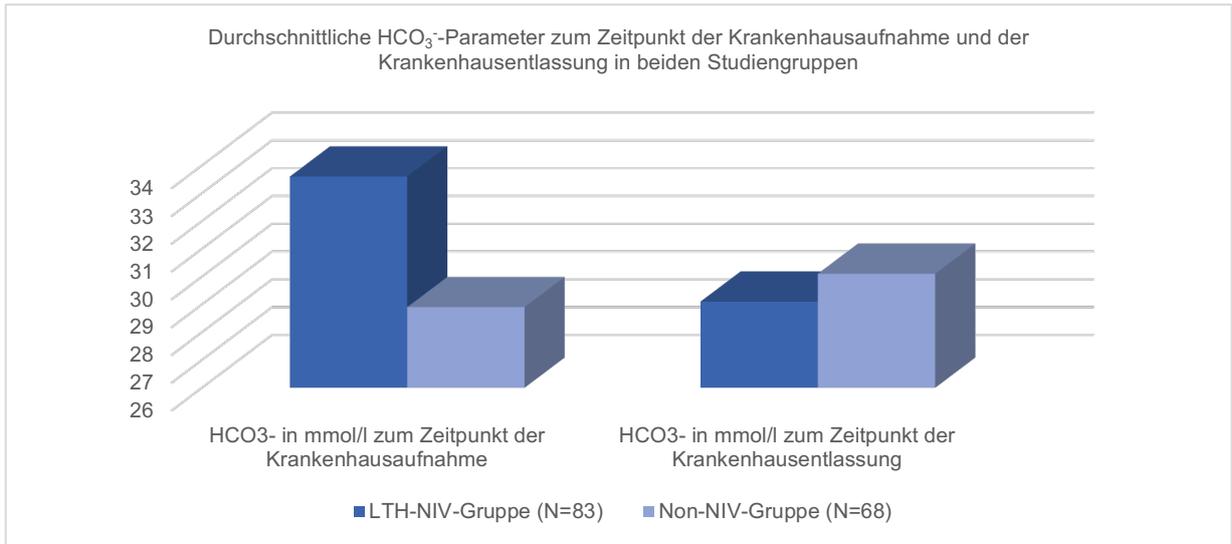


Abbildung 17: Vergleich der HCO<sub>3</sub>-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen

Für 147 Patienten des Gesamtkollektivs konnte zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ein BE ermittelt werden. In der LTH-NIV-Gruppe wurde der BE im Durchschnitt bei  $5,5 \pm 6,5$  mmol/l ermittelt. In der Non-NIV-Gruppe lag der durchschnittlich erhobene BE bei  $6,3 \pm 4,5$  mmol/l und damit  $0,8$  mmol/l über dem der LTH-NIV-Gruppe ( $p$ -Wert =  $0,106$ ), siehe Abbildung 18.

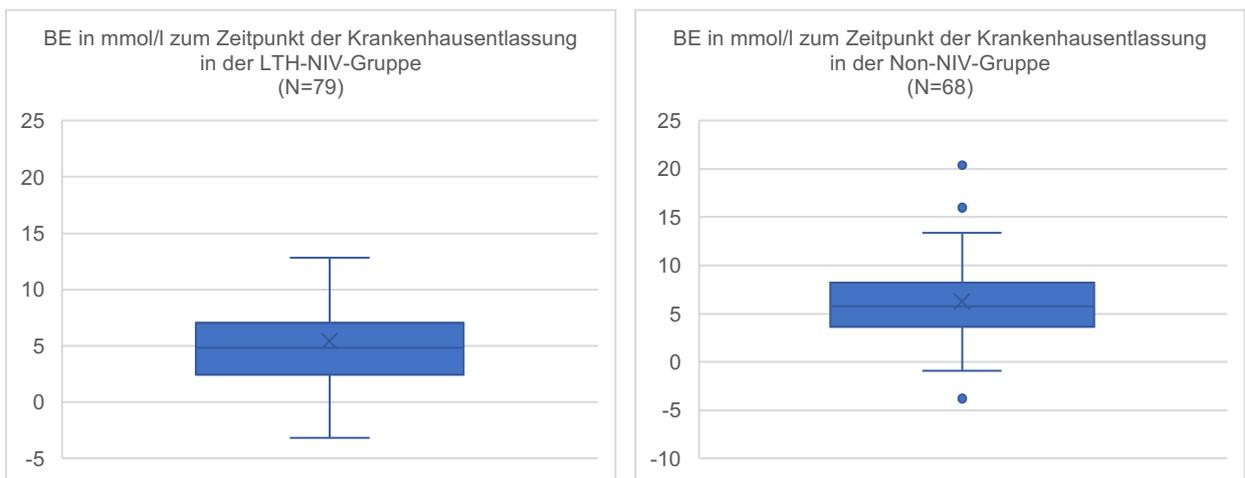


Abbildung 18: BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Gruppenvergleich

Hinsichtlich der Analyse der Parameter für den BE von dem Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bis zur Krankenhausentlassung innerhalb einer Studiengruppe ist zu konstatieren, dass sich der BE in der LTH-NIV-Gruppe von durchschnittlich 9,3 mmol/l auf 5,5 mmol/l verringert hat. In der Non-NIV-Gruppe wurde hingegen ein Anstieg des BE von durchschnittlich 4,8 mmol/l auf 6,3 mmol/l verzeichnet, siehe Abbildung 19.

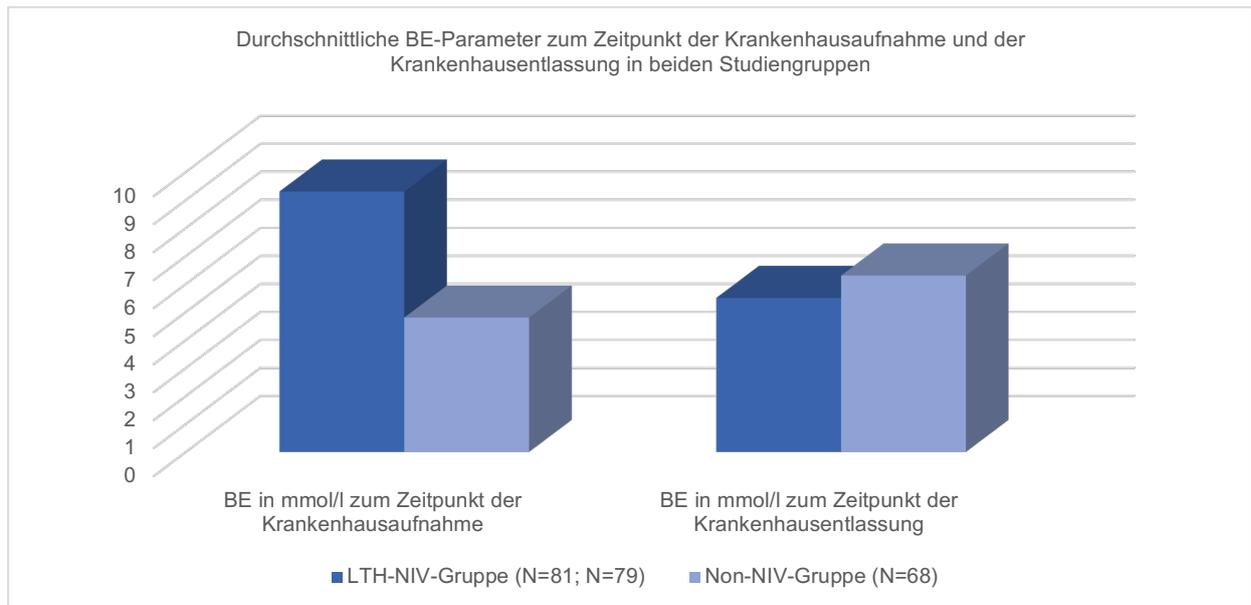


Abbildung 19: Vergleich der BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen

### 3.2.3 Verlaufs-BGA nach Krankenhausentlassung

Im Rahmen der Datenrecherche konnte für 102 Patienten des Gesamtkollektivs eine BGA im Verlauf nach der Krankenhausentlassung erfasst werden. Von diesen stellten sich insgesamt 40 Patienten zur vereinbarten Verlaufskontrolle ( $30d \leq$  Verlaufskontrolle  $< 120d$ ) in stabilem Zustand in der Ambulanz vor. Hierbei zeigte sich bei der Betrachtung der medianen Zeiten (68 Tage vs. 66 Tage) bis zur Verlaufskontrolle in beiden Studiengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine vorzeitige ( $\leq 30$  Tage) Wiedervorstellung und damit einhergehende Erfassung einer Verlaufs-BGA ereignete sich bei 14 Patienten des Gesamtkollektivs. Insgesamt nahmen 48 Patienten den

angebotenen Termin zur Verlaufskontrolle nach 30 bis 120 Tagen nach Entlassung nicht wahr, stellten sich jedoch zu einem späteren Zeitpunkt ( $\leq 120$  Tage) erneut an der UMG vor, wobei die blutgasanalytischen Parameter erfasst wurden. Zur differenzierten Betrachtung sind die Verlaufskontrollen im zeitlichen Kontext für die LTH-NIV-Gruppe und die Non-NIV-Gruppe in der Abbildung 20 dargestellt.

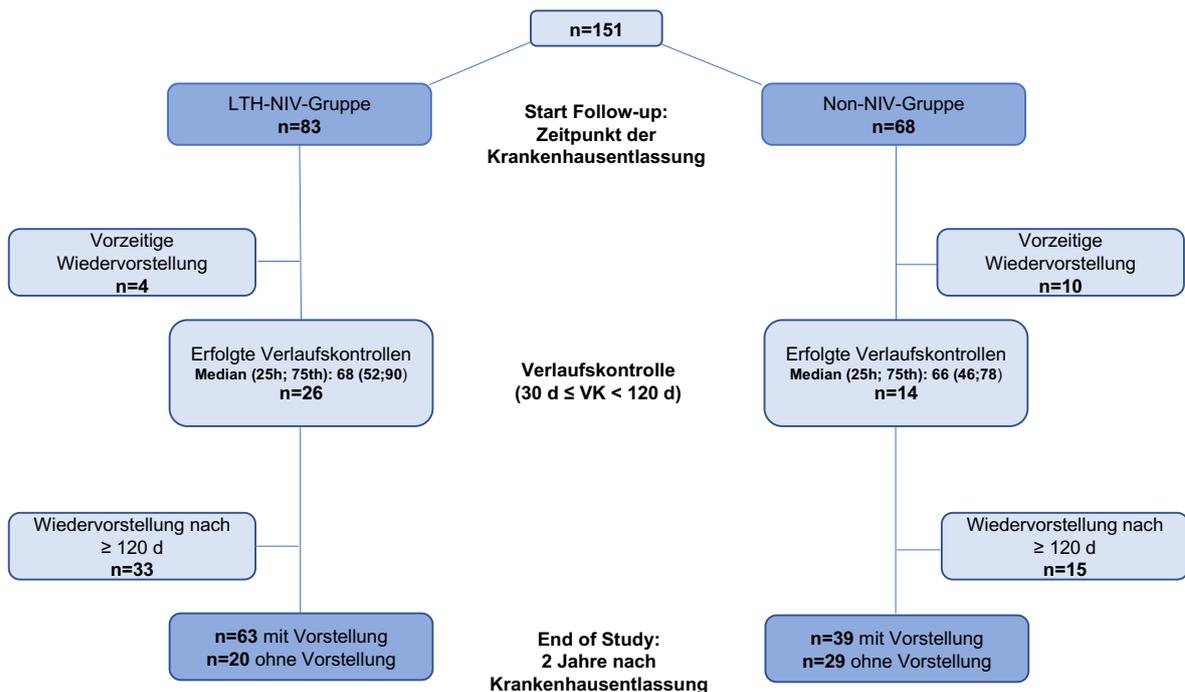


Abbildung 20: Wiedervorstellung und Verlaufskontrolle nach Krankenhausentlassung über ein 2-Jahres-Follow-up in beiden Studiengruppen

In diesem Absatz sollen die Ergebnisse der blutgasanalytischen Verlaufskontrolle 30 Tage nach bis maximal 120 Tage nach der Krankenhausentlassung des Index-Aufenthaltes veranschaulicht werden. Insgesamt nahmen 40 Patienten des Gesamtkollektives das Angebot wahr, wobei 26 Patienten (31,3%) der LTH-NIV-Gruppe und 14 Patienten (20,6%) der Non-NIV-Gruppe zur Verlaufskontrolle erschienen sind. Für die Parameter pH,  $pO_2$ ,  $HCO_3^-$  und BE konnte kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Der  $pCO_2$  der LTH-NIV-Gruppe lag zur Verlaufskontrolle bei durchschnittlich  $48,8 \pm 11,3$  mmHg und in der Non-NIV-Gruppe bei

58,2 ± 14,8 mmHg und damit 9,4 mmHg über dem durchschnittlichen Wert der LTH-NIV-Gruppe. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,047 statistisch signifikant. In der nachstehenden Tabelle 14 sind die einzelnen Parameter aufgeführt.

Tabelle 14: Verlaufs-BGA zur angebotenen Verlaufskontrolle 30 bis 120 Tage nach Krankenhausentlassung

BGA-Parameter	LTH-NIV-Gruppe n=26	Non-NIV-Gruppe n=14	p-Werte
pH-Wert, MW ± SD	7,40 ± 0,1	7,36 ± 0,1	0,108
pO <sub>2</sub> in mmHg, MW ± SD	66,7 ± 20,7	97,7 ± 132,1	0,966
pCO <sub>2</sub> in mmHg, MW ± SD	48,8 ± 11,3	58,2 ± 14,8	0,047
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> in mmol/l, MW ± SD	29,9 ± 5,0	31,9 ± 4,7	0,187
BE in mmol/l, MW ± SD	4,3 ± 4,6	5,2 ± 4,1	0,411

Zur Analyse der blutgasanalytischen Parameter im weiteren Verlauf der Beobachtung unserer Patienten wählten wir nur die Befunde aus, welche bei ambulanten Kontrollen erhoben wurden. Es wurden die Parameter zum Zeitpunkt der Entlassung mit den jeweils letzten ambulanten BGA-Werten verglichen.

Der pH-Wert des Blutes wurde entsprechend der erfassten Blutgasanalysen im Gesamtkollektiv bei 102 von 151 Patienten erhoben und lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 7,41 ± 0,7 und in der Non-NIV-Gruppe bei durchschnittlich 7,37 ± 0,1. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant.

Der pO<sub>2</sub>-Wert in der LTH-NIV-Gruppe lag durchschnittlich bei 67,4 ± 18,7 mmHg, wobei der pO<sub>2</sub>-Wert der Non-NIV-Gruppe bei durchschnittlich 75,4 ± 83,4 mmHg lag (p-Wert = 0,240). Bezüglich der Messwerte des pCO<sub>2</sub>, des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und des BE wurden in beiden Gruppen voneinander abweichende Parameter ermittelt. Der pCO<sub>2</sub> der LTH-NIV-Gruppe

wurde im Mittel mit  $47,1 \pm 13,3$  mmHg bestimmt und lag damit 8,9 mmHg unter dem durchschnittlichen  $p\text{CO}_2$  der Non-NIV-Gruppe ( $56 \pm 18,5$  mmHg). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,003 statistisch signifikant. Das durchschnittliche  $\text{HCO}_3^-$  wurde in der LTH-NIV-Gruppe mit  $28,9 \pm 5,2$  mmol/l und in der Non-NIV-Gruppe mit  $31,3 \pm 4,6$  mmol/l erfasst. Auch dieses Ergebnis war statistisch signifikant (p-Wert = 0,011). In der LTH-NIV-Gruppe fand sich ein durchschnittlicher BE von  $3,7 \pm 4,6$  mmol/l. In der Non-NIV-Gruppe wurde der durchschnittliche BE bei  $5,0 \pm 3,9$  mmol/l ermittelt und lag damit durchschnittlich 1,4 mmol/l über dem BE der LTH-NIV-Gruppe. In der nachstehenden Tabelle 15 sind die einzelnen Parameter der Blutgasanalysen beider Studiengruppen gegenübergestellt und in der Abbildung 21 visualisiert.

Tabelle 15: Verlaufs-BGA nach der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen

BGA-Parameter	n=	LTH-NIV-Gruppe		Non-NIV-Gruppe		p-Werte
		n=83	n=	n=68		
pH-Wert, MW $\pm$ SD	63	$7,41 \pm 0,7$	39	$7,37 \pm 0,1$	0,028	
$p\text{O}_2$ in mmHg, MW $\pm$ SD	63	$67,4 \pm 19,1$	38	$75,4 \pm 83,4$	0,240	
$p\text{CO}_2$ in mmHg, MW $\pm$ SD	63	$47,1 \pm 13,3$	39	$56,0 \pm 18,5$	0,003	
$\text{HCO}_3^-$ in mmol/l, MW $\pm$ SD	63	$28,9 \pm 5,2$	39	$31,3 \pm 4,6$	0,011	
BE in mmol/l, MW $\pm$ SD	63	$3,7 \pm 4,6$	39	$5,0 \pm 3,9$	0,073	

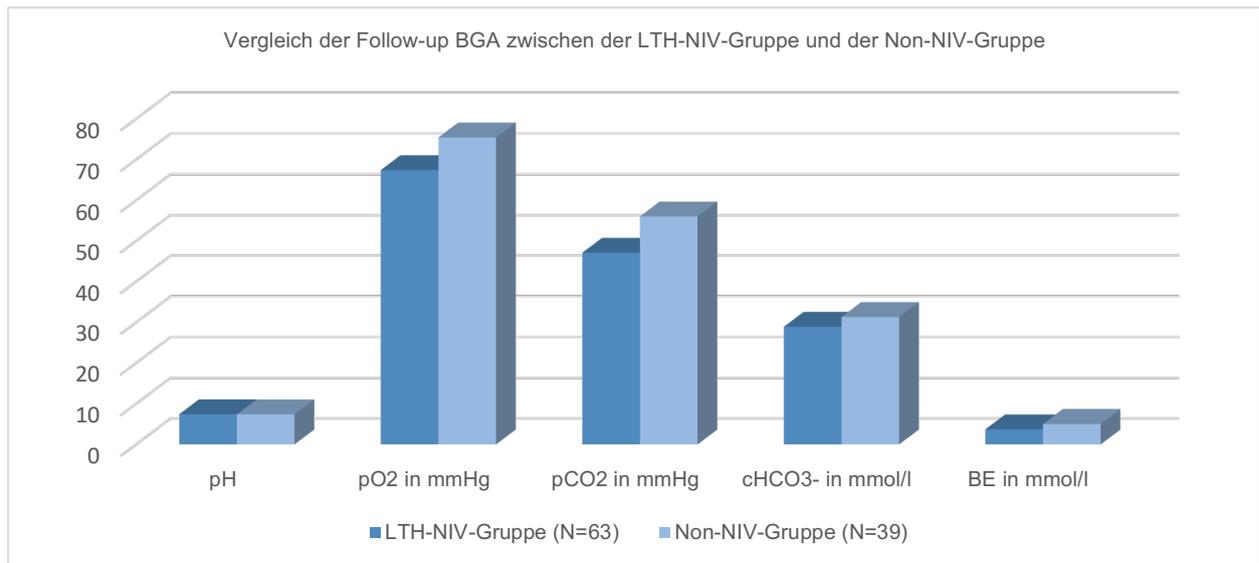


Abbildung 21: Parameter der Follow-up BGA im Vergleich beider Studiengruppen

### 3.3 Beatmungsparameter

Im Folgenden werden die Beatmungseinstellungen und die gemessenen Beatmungsparameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sowie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung veranschaulicht. Es wird hierbei auf relevante Unterschiede eingegangen. Die Gesamtheit der erhobenen Daten wird in den Tabellen 16 und 17 dargestellt.

Von 151 Patienten des Gesamtkollektivs wurde zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei 146 Patienten (96,7%) mit einer NIV-Therapie begonnen. 5 Patienten (3,31%) des Gesamtkollektivs wurden zunächst invasiv über einen endotrachealen Tubus beatmet und dann nach erfolgreicher primärer Extubation nicht-invasiv beatmet.

In der LTH-NIV-Gruppe konnte für 83 Patienten ein Beatmungsmodus erfasst werden. Über drei Viertel der 83 Patienten (75,9%) wurden initial kontrolliert-assistiert beatmet. In der Non-NIV-Gruppe wurden weniger als ein Drittel der Patienten (26,6%) kontrolliert-assistiert beatmet. Dagegen lag der Anteil der Patienten, für die initial ein assistiert-spontaner Beatmungsmodus gewählt wurde, mit 26 Patienten (40,6%) höher als in der LTH-NIV-Gruppe, hier wurde der Beatmungsmodus bei 10 Patienten (12,05%) angewendet. Die Einstellung eines kontrollierten Beatmungsmodus erfolgte in der LTH-

NIV-Gruppe bei 10 Patienten (12,05%) und in der Non-NIV-Gruppe bei 21 Patienten (32,8%). Die Verteilung der verschiedenen Beatmungsmodi in beiden Studiengruppen war statistisch hoch signifikant ( $p=0,001$ ). Es ist festzuhalten, dass für 4 Patienten der Non-NIV-Gruppe keine Information über den angewendeten Beatmungsmodus vorlag und somit eine retrospektive Auswertung für diese Patienten nicht möglich war.

Die geräteseitig einstellbaren Parameter IPAP und EPAP konnten für  $n=149$  Patienten des Gesamtkollektivs erhoben werden. In der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche IPAP bei  $19 \pm 5$  mbar und der EPAP bei  $6 \pm 2$  mbar. In der Non-NIV-Gruppe wurde der durchschnittliche IPAP bei  $15 \pm 6$  mbar und der EPAP bei  $5 \pm 2$  mbar ermittelt. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch hoch signifikant bei einem p-Wert von  $<0,001$ . Die resultierenden Tidalvolumina waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 16: Beatmungseinstellungen und gemessene Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

Beatmungsparameter	LTH-NIV-Gruppe n=83	n=	Non-NIV-Gruppe n=68	p-Wert
Invasive Beatmung, n (%)	4 (4,82%)	68	1 (1,47%)	-
NIV-Beatmung, n (%)	79 (95,18%)	68	67 (98,53%)	-
Beatmungsmodus				$<0,001$
Kontrollierter Beatmungsmodus, n (%)	10 (12,05%)	64	21 (32,8%)	-
Assistiert-spontaner Beatmungsmodus, n (%)	10 (12,05%)	64	26 (40,6%)	-
Kontrolliert-assistierter Beatmungsmodus, n (%)	63 (75,9%)	64	17 (26,6%)	-
IPAP in mbar, MW $\pm$ SD	$19 \pm 5$	66	$15 \pm 6$	$<0,001$
EPAP in mbar, MW $\pm$ SD	$6 \pm 2$	66	$5 \pm 2$	$<0,001$
VT in ml (gemessen), MW $\pm$ SD	$574 \pm 164$	65	$632 \pm 208$	0,085
MV in l/min (gemessen), MW $\pm$ SD	$10,4 \pm 3,2$	65	$14,9 \pm 8,4$	$<0,001$

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung unterschieden sich die verwendeten Beatmungsmodi der angewendeten NIV-Therapie zwischen beiden Studiengruppen signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ). 81 Patienten (97,6%) der LTH-NIV-Gruppe wurden mit einem kontrolliert-assistierten Beatmungsmodus beatmet. In der Non-NIV-Gruppe erfolgte bei 21 der 68 Patienten (32,8%) die Anwendung eines kontrolliert-assistierten Beatmungsmodus. Der Anteil derer, die assistiert-spontan beatmet wurden, war in der Non-NIV-Gruppe höher als in der LTH-NIV-Gruppe (42,2% vs. 2,4%). Eine kontrollierte Beatmungsform wurde bei einem Viertel der Patienten in der Non-NIV-Gruppe durchgeführt. In der LTH-NIV-Gruppe wurde bei keinem der Patienten ein kontrollierter Beatmungsmodus angewendet. Bei der Betrachtung der Daten fällt auf, dass für 4 Patienten der Non-NIV-Gruppe keine Information bezüglich des verwendeten Beatmungsmodus vorlag, womit eine retrospektive Datenanalyse hier nicht gegeben war. Die Erhebung der Parameter IPAP, EPAP, VT und MV war in beiden Studiengruppen nicht für alle Patienten möglich, da hierfür keine Informationen hinterlegt waren. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wurde in der LTH-NIV-Gruppe ein durchschnittlicher IPAP von  $19 \pm 4$  mbar und ein EPAP von  $7 \pm 2$  mbar erhoben. In der Non-NIV-Gruppe lag der IPAP bei durchschnittlich  $16 \pm 5$  mbar und der EPAP bei  $5 \pm 1$  mbar.

Tabelle 17: Beatmungseinstellungen und gemessene Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

Beatmungsparameter	n=	LTH-NIV-Gruppe		Non-NIV-Gruppe		p-Wert
		n=83	n=	n=68		
Invasive Beatmung, n (%)	83	-	68	-		
NIV-Beatmung, n (%)	83	83 (100%)	68	68 (100%)		
Kontrollierter Beatmungsmodus, n (%)	83	-	64	16 (25%)		
Assistiert-spontaner Beatmungsmodus, n (%)	83	2 (2,4%)	64	27 (42,2%)		
Kontrolliert-assistierter Beatmungsmodus, n (%)	83	81 (97,6%)	64	21 (32,8%)		
IPAP in mbar, MW ± SD	83	19 ± 4	66	16 ± 5		<0.001
EPAP in mbar, MW ± SD	83	7 ± 2	66	5 ± 1		<0.001
VT in ml (gemessen), MW ± SD	82	655 ± 179	65	705 ± 337		0.085
MV in l/min (gemessen), MW ± SD	82	10,9 ± 3	65	13,2 ± 4,5		<0.001

In der LTH-NIV-Gruppe erhielten während des stationären Aufenthalts 86,8% und in der Non-NIV-Gruppe 68,3% der Patienten eine additive Sauerstoffgabe. Insgesamt wurden 71 Patienten (86,5%) der LTH-NIV-Gruppe und 34 Patienten der Non-NIV-Gruppe (50%) mit einer LTOT entlassen.

### 3.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Beatmungszeit

Die mediane Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus betrug für das Gesamtkollektiv 15 Tage ( $q_1$  10;  $q_3$  23). In der LTH-NIV-Gruppe betrug die mediane Dauer 19 Tage ( $q_1$  12;  $q_3$  30), womit sie sich signifikant ( $p < 0,001$ ) von der Non-NIV-Gruppe unterschied, hier lag die mediane Dauer bei 12 Tagen ( $q_1$  9;  $q_3$  17).

Die mediane Beatmungszeit lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 19 Tagen ( $q_1$  12;  $q_3$  26). Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 3 und einem Maximum von 63 Beatmungstagen. In der Non-NIV-Gruppe wurde die mediane Beatmungszeit bei 4 Tagen ( $q_1$  2;  $q_3$  7) ermittelt. Die kürzeste Beatmungsdauer lag hier bei 1 Tag und die längste bei 23 Tagen. Dieser Unterschied bezüglich der Beatmungsdauer zwischen der LTH-NIV-Gruppe und der Non-NIV-Gruppe erwies sich als statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.5 Verlaufskontrolle des Gesamtkollektivs über ein 2-Jahres-Follow-up

Bei der Betrachtung der Verlaufsdaten wird ersichtlich, dass bis zu dem von der UMG angebotenen Kontrolltermin  $30 \text{ Tage} \leq \text{Verlaufskontrolle} < 120 \text{ Tage}$  ab dem Tag der Krankenhausentlassung bereits 3 von 83 Patienten (3,6%) der LTH-NIV Patienten verstorben sind und weitere 4 Patienten (4,8%) bei klinischer Verschlechterung erneut hospitalisiert wurden. In der Non-NIV-Gruppe waren ebenfalls 3 Patienten (4,4%) verstorben und bei weiteren 10 Patienten (14,7%) wurde aufgrund einer klinischen Verschlechterung eine vorzeitige stationäre Aufnahme notwendig. Die Daten der Verlaufsbeobachtung sind in der Abbildung 22 visualisiert.

In der LTH-NIV-Gruppe haben 26 Patienten (31,3%) die angebotene Verlaufskontrolle an der UMG wahrgenommen, wobei die Zeit bis zur Kontrolle im Median bei 68 Tagen ( $q_1$  52;  $q_3$  90) lag. In der Non-NIV-Gruppe erschienen 14 Patienten (20,6%) im Median nach 66 Tagen ( $q_1$  46;  $q_3$  78) zu der angebotenen Verlaufskontrolle. Weitere 33 Patienten (39,8%) der LTH-NIV-Gruppe stellten sich  $\geq 120$  Tagen in der UMG vor. In der Non-NIV-Gruppe waren es 15 Patienten (22,1%), die sich in diesem Zeitraum zur angebotenen Verlaufskontrolle vorstellten.

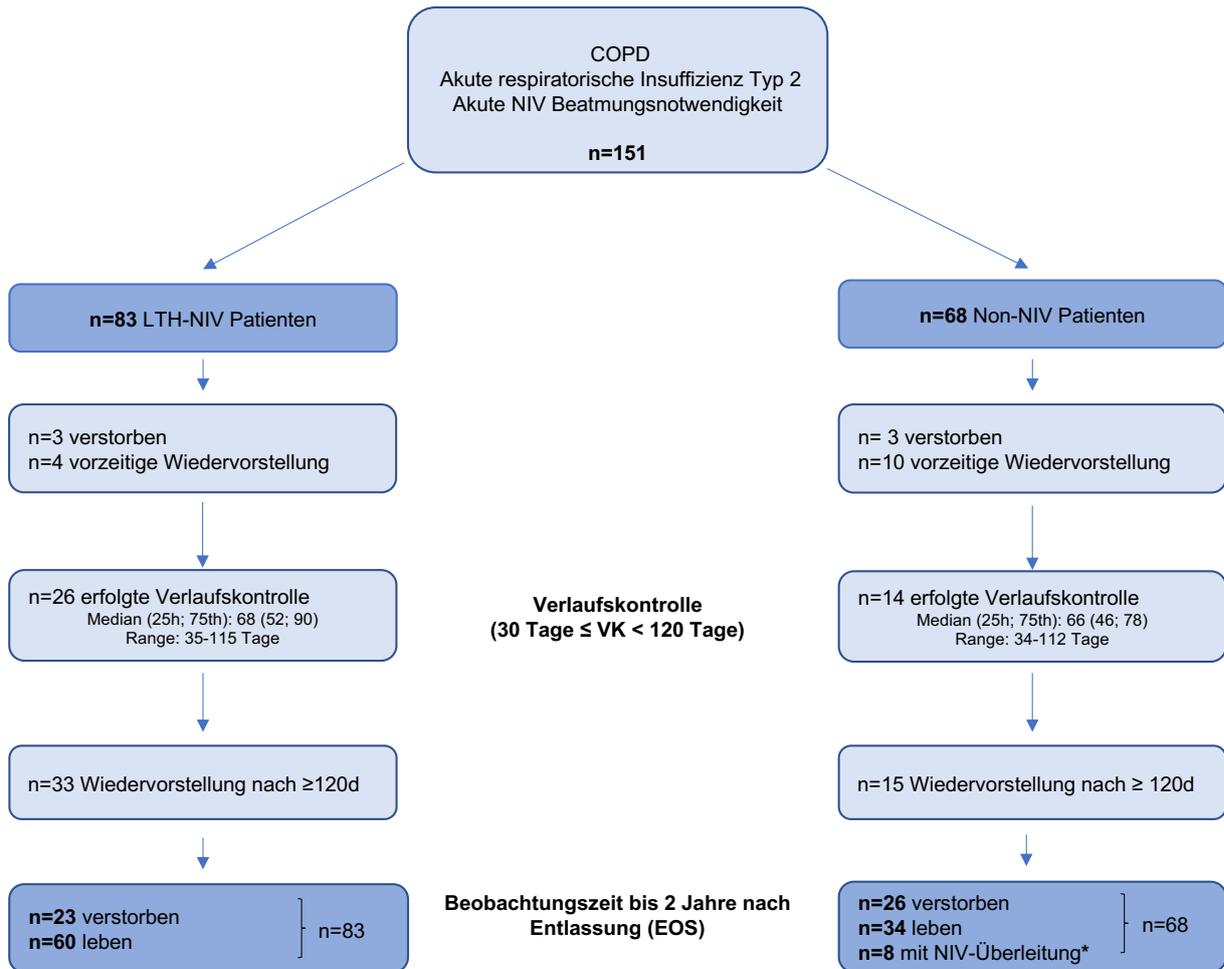
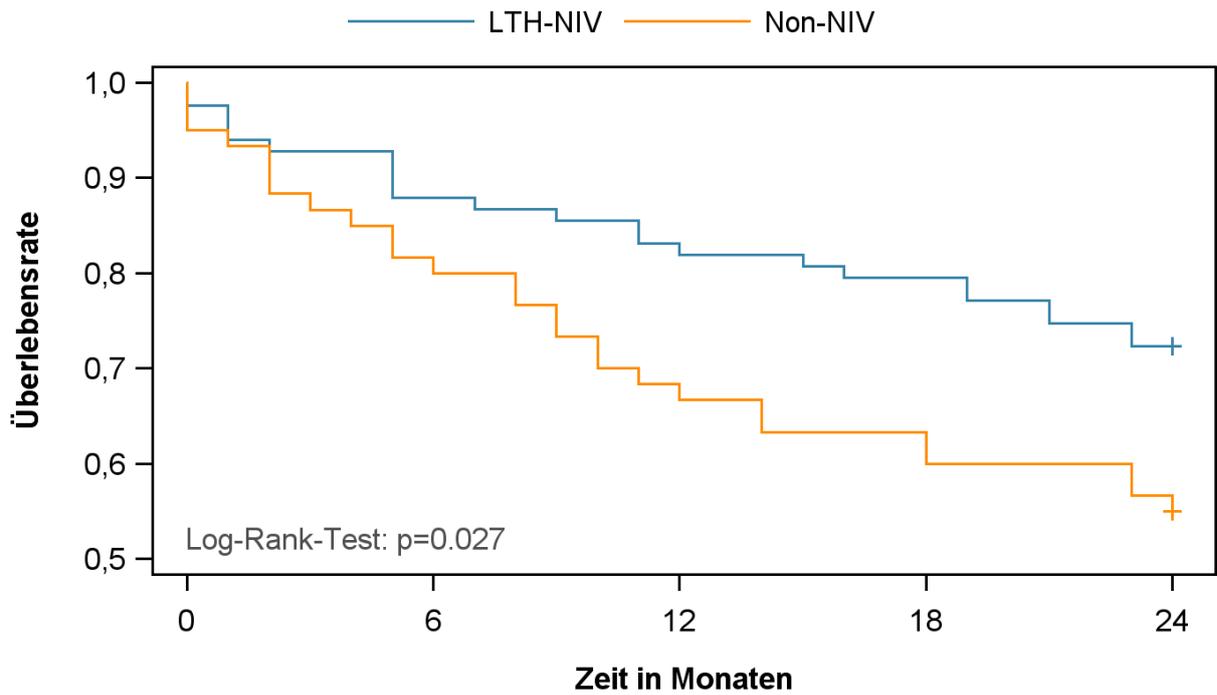


Abbildung 22: Verlaufsbeobachtung über 2 Jahre bei Patienten der LTH-NIV-Gruppe vs. Patienten der Non-NIV-Gruppe (\*Patienten der Non-NIV-Gruppe, welche innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 2 Jahren auf eine NIV-Therapie übergeleitet wurden, wobei 1/8 Patienten verstorben ist)

### 3.6 Gesamtüberleben

Im Rahmen der Studie erfolgte zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes von 2 Jahren die Erfassung des Vitalstatus jedes Patienten des Gesamtkollektivs (n=151). Ein lost of follow-up wurde für keinen Patienten des Gesamtkollektivs dokumentiert, sodass alle Patienten den 24-monatigen Studienzeitraum abschlossen. Es wurde eine Überlebensanalyse für den Zeitraum ab dem Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus bis 2 Jahre (EOS) danach durchgeführt.

Innerhalb des Nachverfolgungszeitraumes sind insgesamt 23 der 83 Patienten (27,7%) der LTH-NIV-Gruppe und 26 der 60 Patienten (43,3%) der Non-NIV-Gruppe verstorben. Das 1- bzw. 2-Jahres-Überleben lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 82% bzw. 72% und das der Non-NIV-Gruppe bei 67% bzw. 55%. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,027 statistisch signifikant. In der folgenden Abbildung 23 sind die Überlebenskurven für beide Studiengruppen dargestellt. Während der 2-jährigen Nachbeobachtung wurden 8 von 68 Patienten (11,8%) der Non-NIV-Gruppe im zeitlichen Verlauf auf eine LTH-NIV-Therapie eingestellt, wobei einer dieser Patienten innerhalb der Nachbeobachtung verstarb. Diese 8 Patienten wurden in der Per-Protokol-Analyse zum Überleben ausgeschlossen.



	0	6	12	18	24
<b>unter Risiko</b>	60	49	41	38	34
<b>Überlebensrate</b>	0,83	0,80	0,67	0,60	0,55
		0,88	0,82	0,80	0,72

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der LTH-NIV-Gruppe (blau; n=83) und der Non-NIV-Gruppe (orange; n=60) über 24 Monate

### 3.7 Notwendigkeit der Rehospitalisierung

Um diese Fragestellung zu beantworten, haben wir alle Ereignisse, die zu einer erneuten stationären Aufnahme innerhalb des Zeitraumes von 2 Jahren nach der Krankenhausentlassung geführt haben, betrachtet und die Aufnahmediagnosen analysiert.

Insgesamt wurden 34 Patienten (41%) der LTH-NIV-Gruppe und 38 Patienten (55,9%) der Non-NIV-Gruppe erneut aufgrund einer Exazerbation der COPD stationär aufgenommen und versorgt. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung lag in der LTH-NIV-Gruppe im Median bei 196 Tagen ( $q_1$  36;  $q_3$  469) und in der Non-NIV-Gruppe im Median bei 165 Tagen ( $q_1$  51;  $q_3$  328). Die Zeit bis zur stationären Wiederaufnahme war in der LTH-NIV-Gruppe durchschnittlich 34 Tage länger als in der Non-NIV-Gruppe.

Zusammenfassend lag das 24-Monats-Risiko einer Wiedereinweisung in der LTH-NIV-Gruppe bei 41% gegenüber 55,9% in der Non-NIV-Gruppe, dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 14,9%. Dieses Ergebnis verfehlte mit einem p-Wert von 0,053 nur knapp die statistische Signifikanz.

### 3.8 Prädiktoren für ein vorzeitiges Versterben

Zur Beantwortung dieses Sachverhaltes haben wir ausgewählte Patientendaten und Untersuchungsbefunde hinsichtlich ihres Einflusses auf die Sterblichkeit betrachtet (siehe Anlage 1).

Das weibliche Geschlecht war bei einem p-Wert von 0,033 mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit assoziiert. Ein zunehmendes Alter ( $p=0,008$ ) und eine höhere funktionelle Einschränkung ( $p<0,001$ ), erhoben anhand des ECOG Score, konnten mit einem signifikant geringeren Überleben in Verbindung gebracht werden. Das Vorliegen einer Ulkuskrankheit ( $p=0,019$ ) sowie ein bereits abgelaufener Apoplex ( $p=0,048$ ) in der Patientenanamnese waren ebenfalls mit einem signifikant geringeren Überleben assoziiert. Bei der univariaten Analyse der Parameter und Patientendaten im Rahmen der Nachverfolgung von 2 Jahren konnte das Vorliegen einer Azidose ( $p=0,001$ ), entsprechend erniedrigter pH-Wert und erhöhter  $pCO_2$ -Wert ( $p=0,005$ ), signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht werden.

In der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 18) zeigte sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit mit zunehmendem Alter, beim männlichen Geschlecht, bei einer Nichteinstellung auf eine LTH-NIV-Therapie sowie bei einer längeren Beatmungszeit während des stationären Aufenthaltes. Patienten der LTH-NIV-Gruppe wiesen ein 0,37-fach [HR: 0,37 (0,17; 0,79)] geringeres und Frauen ein 0,45-fach [HR: 0,45 (0,24; 0,85)] geringeres Mortalitätsrisiko auf. Die statistische Analyse ergab einen positiven Zusammenhang zwischen dem Alter [HR: 1,04 (1,01; 1,07)] und der Mortalität sowie zwischen einer längeren Beatmungsdauer [HR: 1,03 (1,01; 1,06)] während des Indexaufenthaltes.

Tabelle 18: Prädiktoren für das Versterben in der multivariaten Analyse im Gesamtkollektiv  $n=151$

Parameter	HR (95%-KI)	p-Wert
Alter in Jahren	1,04 (1,01;1,07)	<u>0,006</u>
Weibliches Geschlecht (Referenz: Männer)	0,45 (0,24; 0,85)	<u>0,015</u>
Direkte LTH-NIV-Überleitung (Referenz: Entlassung ohne LTH-NIV-Therapie)	0,37 (0,17; 0,79)	<u>0,011</u>
Beatmungszeit während des stationären Aufenthaltes in Tagen	1,03 (1,01; 1,06)	<u>0,014</u>

## 4. Diskussion

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse von 151 COPD-Patienten mit der Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung während einer AECOPD konnte nachgewiesen werden, dass sich bei einer direkt anschließenden Überleitung auf eine LTH-NIV-Therapie die Notwendigkeit der stationären Wiederaufnahme in einem 2-jährigen Beobachtungszeitraum gegenüber der Non-NIV-Gruppe nicht signifikant ( $p=0,053$ ) verringert. Das 1- bzw. 2- Jahres-Überleben lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 82% bzw. 72% verglichen mit 67% bzw. 55% in der Non-NIV-Gruppe und war statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,027$ ). Die statistische Analyse zeigte eine signifikant erhöhte Sterblichkeit ( $p=0,011$ ) bei den COPD-Patienten, die ohne LTH-NIV-Therapie nach vorausgegangener stationärer Beatmungsnotwendigkeit im Rahmen einer AECOPD entlassen wurden. Somit zeigt sich, dass die Anwendung der LTH-NIV-Therapie nach akuter Exazerbation positive Auswirkungen auf das Langzeitüberleben von COPD-Patienten hat.

Die Anwendung der LTH-NIV-Therapie bei Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Bisher publizierte Arbeiten untersuchten im Wesentlichen die Auswirkungen einer NIV-Therapie bei stabilen COPD-Patienten mit hyperkapnisch chronisch respiratorischer Insuffizienz. Viele dieser Publikationen sind kleine Fallstudien, umfassen wenige 100 Patienten und folgen methodisch unterschiedlichen Konzepten [128, 129, 135, 137, 142, 156]. Primäre Endpunkte wie Mortalität und Rehospitalisierung unter der Anwendung einer LTH-NIV-Therapie wurden bisher in wenigen Studien untersucht und kommen ebenfalls zu keinem einheitlichen Konsens [128, 135, 136, 142]. Dennoch findet sich in den letzten zehn Jahren eine zunehmende Evidenz, dass die langfristige intermittierende NIV bei COPD-Patienten mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst [29, 130, 143, 144].

Das im Rahmen dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv entspricht hinsichtlich der demographischen Charakteristika Alter und Raucherstatus im Wesentlichen den Patientencharakteristika vieler publizierter COPD-Studien [126, 127, 136, 157, 158]. Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs von  $67 \pm 10$  Jahren lag in der kürzlich erschienenen Publikation von Murphy et al. bei  $66,7 \pm 9,6$  Jahren und ist mit dem hier

untersuchten Gesamtkollektiv gut vergleichbar [128]. In der Arbeit zur Anwendung der Langzeit-NIV von Funk et al. betrug das durchschnittliche Alter der 26 Probanden  $63 \pm 6$  Jahre [130]. In einer weiteren Studie lag das durchschnittliche Alter der NIV-Gruppe bei  $62 \pm 8$  und das der Kontrollgruppe bei  $64 \pm 8$  Jahren und ist somit dem durchschnittlichen Alter der hier betrachteten Studiengruppen ähnlich ( $66 \pm 11$  und  $69 \pm 9$ ) [127]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung war der Anteil weiblicher Patienten (38,6%) in der vorliegenden Arbeit geringer als in der Publikation von Murphy et al. (53%) [128]. In anderen Studien lag dieser Anteil bei 38% beziehungsweise bei 42% und korreliert damit gut mit den Daten des hier eingeschlossenen Patientenkollektivs [127, 130]. In einer anderen Veröffentlichung war der Anteil weiblicher Patienten mit 9% vom Gesamtkollektiv wesentlich geringer [143].

Bei annähernd drei Viertel der Patienten (73,5%) der LTH-NIV-Gruppe und genau drei Viertel der Patienten (75%) der Non-NIV-Gruppe lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein GOLD-Stadium von III oder IV vor, dementsprechend eine FEV<sub>1</sub> von  $\leq 50\%$  bis  $30\%$  oder  $\leq 30\%$ . In den veröffentlichten Publikationen zum Thema LTH-NIV-Therapie weisen die untersuchten Patienten in der Mehrheit eine FEV<sub>1</sub> von  $\leq 50\%$  auf, dies entspricht einem GOLD-Stadium III/IV [130, 135, 136, 156, 158, 159]. Bei der dezidierten Betrachtung der prozentualen Verteilung der GOLD-Stadien in der vorliegenden Arbeit, verglichen mit der Publikation von Funk et al. fällt auf, dass im untersuchten Patientenkollektiv weniger Patienten eine sehr schwere (GOLD IV; 50,4% vs. 77%) und mehr Patienten eine schwere COPD (GOLD III; 23,7% vs. 11,5%) aufwiesen [130]. Die vergleichende Betrachtung der beiden Studiengruppen zeigt zudem, dass die Verteilung auf die COPD-Stadien sowie der Raucherstatus sich nicht signifikant unterscheiden.

Der ECOG Score dient der Objektivierung der Lebensqualität. Der überwiegende Teil des Gesamtkollektivs (87,4%) weist einen ECOG Score von 1 oder 2 Punkten auf. Definitionsgemäß waren diese Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht pflegebedürftig und somit selbstversorgend. Dieser Aspekt findet sich auch in bereits publizierten COPD-Studien wieder [160, 161]. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des ECOG-Status bestand zwischen beiden Studiengruppen nicht.

Die unter Verwendung des CKI erfassten Begleiterkrankungen der Patienten stimmen weitestgehend mit den Komorbiditäten anderer COPD-Studien überein. Divo et al. analysierten die Begleiterkrankungen von 1659 Patienten mit COPD der GOLD Schweregrade I-IV. Analog zu dem in dieser Arbeit untersuchten Gesamtkollektiv überwiegen die kardiovaskulären Erkrankungen gefolgt von Diabetes mellitus. Das

Gesamtkollektiv betrachtend wurde bei 46% (Divo et al. 15,7%) eine Herzinsuffizienz und bei 13% (Divo et al. 30,2%) eine koronare Herzerkrankung dokumentiert. Das deutlich häufigere Vorliegen der Herzinsuffizienz ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der retrospektiven Auswertung von Patientenakten jede Form der Herzinsuffizienz unabhängig ihrer Genese und Schwere in den CKI eingeflossen ist [32, 162, 163]. In der Publikation von Funk et al. weisen, die Vorerkrankungen betrachtend, die arterielle Hypertonie gefolgt von Diabetes mellitus die höchste Prävalenz auf [130]. Bei genauerer Betrachtung der Daten ist festzustellen, dass sich hinsichtlich der Nebendiagnosen signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der begleitenden Erkrankungen zwischen der LTH-NIV-Gruppe und der Non-NIV-Gruppe zeigen. Die Graduierungen der Komorbiditäten nach dem CKI ergab eine signifikant höhere Krankheitslast bei den Patienten der LTH-NIV-Gruppe.

Abweichend von anderen Publikationen wurde beim vorliegenden Patientenkollektiv eine erhöhte Prävalenz von Lebererkrankungen beobachtet [32, 130]. Divo et al. beschreiben, dass weniger als 10% der Patienten eine Leberzirrhose aufweisen. Bei dem in dieser Arbeit betrachteten Gesamtkollektiv lag der Anteil der leichten Lebererkrankungen bei 27,8%, der schweren Lebererkrankungen bei 0,7% und weist damit eine deutlich erhöhte Gesamtprävalenz für nicht näher bezeichnete Lebererkrankungen auf. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass bereits eine leichte Erhöhung der Leberparameter (ALAT, ASAT, Gamma-GT) als leichte Lebererkrankung dokumentiert wurde ohne, dass eine manifeste Lebererkrankung wie Hepatitis C, Leberzirrhose oder portale Hypertension vorgelegen hat [146]. In der Publikation um Divo et al. wurde lediglich die schwere Lebererkrankung erfasst, wobei diese, wie im vorliegenden Patientenkollektiv niedrig war und vergleichbar scheint (2,5% vs. 0,7%) [32].

In der Non-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche BMI bei 28 kg/m<sup>2</sup>, dies entspricht dem BMI vieler publizierter Arbeiten [129, 131, 136, 138, 164, 165]. In der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche BMI bei 33,2 kg/m<sup>2</sup>, womit er deutlich über dem in vielen bereits publizierten COPD-Studien liegt [128, 142, 143]. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass viele dieser Arbeiten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als Ausschlusskriterium definiert haben, um mögliche Überlappungen zwischen COPD und OHS zu minimieren [138]. So weist das Studienkollektiv in der Arbeit um Toraldo et al., welche die Auswirkungen der CPAP-Therapie bei Patienten mit COPD und gleichzeitig vorliegendem OHS untersuchte, einen durchschnittlich höheren BMI auf [124]. Auch Ekkernkamp et al. schlossen Patienten mit COPD und Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) in ihre

Untersuchungen ein, weshalb das in diese Arbeit eingeschlossene Patientenkollektiv bezüglich seiner klinischen und demographischen Parameter als repräsentativ im Sinne der Fragestellungen eingeschätzt werden kann. Für einige Patienten des vorliegenden Gesamtkollektives kann ein COPD-Obesitas-Overlap-Syndrom nicht ausgeschlossen werden [122].

Es bleibt zu konstatieren, dass sowohl der BMI als auch der Komorbiditätsgrad in beiden Studiengruppen variieren und damit diesbezüglich keine identische Patientencharakteristik vorliegt. Der größere Anteil an Patienten mit höherem Komorbiditätsgrad in der LTH-NIV-Gruppe lässt sich möglicherweise auf den insgesamt erhöhten BMI und die mit dem metabolischen Syndrom assoziierten Erkrankungen in dieser Gruppe zurückführen. Beim metabolischen Syndrom handelt es sich um einen Risikokomplex aus Adipositas, Dyslipoproteinämie, Glucosetoleranzstörung und arterieller Hypertonie, welcher sowohl mit dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 als auch kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht und die Mortalität steigert [166-168]. Die kürzlich publizierte Persian Cohort Study stellt fest, dass über 95% der Patienten mit COPD mindestens an einer weiteren Begleiterkrankung leiden, wobei die am häufigsten vorkommenden Erkrankungen den Kriterien des metabolischen Syndroms entsprechen [169]. Es ist somit anzunehmen, dass Patienten der LTH-NIV-Gruppe mit einem durchschnittlichen BMI von 33,2 kg/m<sup>2</sup> einen höheren Komorbiditätsgrad aufweisen als die Patienten der Non-NIV-Gruppe.

In der LTH-NIV-Gruppe lag der durchschnittliche pCO<sub>2</sub> zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei 66,1 ± 14,7 mmHg und zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei 44,3 ± 6,3 mmHg. In der Non-NIV-Gruppe lag der initial gemessene durchschnittliche pCO<sub>2</sub>-Wert bei 59,9 ± 15,9 mmHg und zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei 45,8 ± 8,7 mmHg. Bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit lag eine respiratorische Insuffizienz Typ II vor. Bei Betrachtung der Daten konnte für das Gesamtkollektiv eine deutliche Reduktion des pCO<sub>2</sub> (um 21,8 mmHg in der LTH-NIV-Gruppe und um 14,1 mmHg in der Non-NIV-Gruppe) unter NIV-Therapie bei respiratorischer Insuffizienz verzeichnet werden. Diese pCO<sub>2</sub>-Reduktion ist vergleichbar mit anderen bereits publizierten Daten [170-172].

Bereits vor über 20 Jahren zeigten Brochard et al., dass sich der pCO<sub>2</sub> mittels NIV-Therapie deutlich absenken lässt. So erreichten Sie bei 32 COPD-Patienten mit akuter pulmonaler Exazerbation eine Absenkung des initialen pCO<sub>2</sub> von durchschnittlich 70 mmHg auf normokapnische Werte innerhalb von 12 h nach Therapiebeginn. Die

Arbeitsgruppe konstatiert weiter, dass die NIV-Therapie die Intubationsfrequenz und die innerklinische Mortalität reduziert [172].

Kramer et al. randomisierten 31 Patienten in eine Kontroll- und eine NIV-Gruppe, wobei in der Kontrollgruppe bei 12 Patienten und in der NIV-Gruppe bei 11 Patienten zum Studienzeitpunkt bereits eine COPD diagnostiziert war. Auch hier gelingt die Absenkung des  $p\text{CO}_2$  effektiv. Ähnlich den Ergebnissen von Brochard et al. schlussfolgern die Autoren, dass die NIV-Therapie die Intubationsfrequenz reduziert, darüber hinaus stellen sie jedoch fest, dass insbesondere bei COPD-Patienten eine Intubation verhindert werden kann [171]. Die Erkenntnisse dieser wegberaubenden Publikationen spiegeln sich auch in der Auswertung des hier untersuchten Gesamtkollektivs wider. Von den 151 Patienten des Gesamtkollektivs wurden lediglich 4 Patienten der LTH-NIV-Gruppe und 1 Patient der Non-NIV-Gruppe intubiert und invasiv beatmet. Somit wurde der überwiegende Teil (96,7 %) des Gesamtkollektivs bei vorliegender respiratorischer Insuffizienz nicht-invasiv beatmet und es konnte im zeitlichen Verlauf von einer endotrachealen Intubation abgesehen werden. Bott et al. randomisierten 60 COPD-Patienten in eine Standardtherapie- und in eine NIV-Gruppe mit akuter respiratorischer Insuffizienz und untersuchten die Auswirkungen auf die blutgasanalytischen Parameter nach 1 Stunde, 3 und 7 Tagen. Innerhalb der ersten Stunde konnte eine signifikant höhere Absenkung des  $p\text{CO}_2$  in der NIV-Gruppe (64,5 auf 54,8 mmHg) als in der Standardgruppe (64,5 auf 63,8 mmHg) erreicht werden [170].

Die zuletzt zitierten Publikationen um Bott et al., Brochard et al. und Kramer et al. untersuchten im Wesentlichen den Einfluss der NIV-Therapie auf den  $p\text{CO}_2$  innerhalb der ersten Stunde bis wenige Tage nach Beginn der Beatmungstherapie im Rahmen der akuten respiratorischen Insuffizienz. In der vorliegenden Datenanalyse erfolgte die Erhebung der blutgasanalytischen Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sowie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Somit wurde die initiale BGA im Rahmen der akuten respiratorischen Insuffizienz abgenommen. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung waren alle Patienten des Gesamtkollektivs respiratorisch stabil, weshalb die hier erhobenen blutgasanalytischen Werte als die ersten unter stabilen Bedingungen erhobenen Parameter nach akuter respiratorischer Insuffizienz bei AECOPD anzusehen sind. Die Auswirkungen der NIV-Therapie auf den  $p\text{CO}_2$  innerhalb der ersten Stunden wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar.

Köhnlein et al. randomisierten 195 COPD-Patienten mit chronisch hyperkapnischer stabiler respiratorischer Insuffizienz ( $p\text{CO}_2 \geq 51,9$  mmHg) in eine Interventions- und in eine Kontrollgruppe (NIV-Therapie vs. Standardtherapie). Die Erhebung der blutgasanalytischen Parameter erfolgte zum Zeitpunkt des Studienbeginns, nach 14 Tagen, 3, 6, 9 und 12 Monaten. Unter der Anwendung der NIV-Therapie konnte der initial erhobene  $p\text{CO}_2$  nach 14 Tagen von 60 mmHg auf 49 mmHg reduziert werden. Die Absenkung des initialen  $p\text{CO}_2$  in der vorliegenden Arbeit lässt sich zwar nur eingeschränkt mit den von Köhnlein et al. erhobenen Parametern nach 14 Tagen vergleichen, da bei diesen Patienten keine akute Exazerbation vorausgegangen war, dennoch bleibt festzustellen, dass die Absenkung des  $p\text{CO}_2$  zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Wesentlichen mit den Beobachtungen von Köhnlein et al. nach 14 Tagen NIV-Therapie übereinstimmen und die NIV-Therapie eine vergleichbare Effektivität zeigte wie in der vorliegenden Arbeit [127].

Bei der Verlaufsbeobachtung nach Krankenhausentlassung fällt auf, dass Patienten der LTH-NIV-Gruppe einen signifikant niedrigeren  $p\text{CO}_2$  (47,1 vs. 56,0 mmHg) aufweisen als Patienten der Non-NIV-Gruppe. In der Langzeitbeobachtung von Köhnlein et al. weisen die Patienten der NIV-Gruppe nach 12 Monaten ebenfalls einen deutlich geringeren  $p\text{CO}_2$  auf als die Patienten der Kontrollgruppe mit Standardtherapie (48 vs. 55 mmHg), womit die hier vorliegenden Ergebnisse mit dieser Publikation gut vergleichbar sind [127]. Andere Veröffentlichungen belegen eine ähnliche Absenkung des  $p\text{CO}_2$  unter der langfristigen Anwendung der NIV-Therapie bei Patienten mit stabiler respiratorischer Insuffizienz [132, 133, 138, 173].

Zhou et al. analysierten die Daten von 34 Patienten mit LTH-NIV-Therapie und integrierter Software bei Patienten mit stabiler COPD. Primäres Ziel der Analyse war es, die Auswirkungen der NIV-Therapie vs. der HI-NIV-Therapie auf den  $p\text{CO}_2$  zu erfassen. Die Messung erfolgte nach 3 Monaten. In der Auswertung der hier vorgestellten Studie lag die mediane Zeit bis zur Verlaufskontrolle bei ca. 2 Monaten (68 und 66 Tage), wobei in beiden Gruppen eine deutliche Reduktion des  $p\text{CO}_2$  zu verzeichnen war. Es konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden, dennoch ließ sich ein Trend zu Gunsten der HI-NIV-Therapie beobachten. Der durchschnittliche  $p\text{CO}_2$  der HI-NIV-Gruppe wurde nach 3 Monaten mit 47,4 mmHg bestimmt (Zhou et al.), bei den Probanden der LTH-NIV-Gruppe der vorliegenden Arbeit lag der Wert nach ca. 2 Monaten bei 48,8 mmHg [133]. Eine vergleichsweise Absenkung des  $p\text{CO}_2$  ( $51,7 \pm 6,6$  auf  $44,9 \pm 12,7$  mmHg) konnte in einer anderen Arbeit gezeigt

werden, in welcher 73 Patienten mit stabiler COPD auf HI-NIV eingestellt und über 5 Jahre nachbeobachtet wurden [138].

Es liegen jedoch auch Publikationen vor, die keine effektive Reduktion des  $p\text{CO}_2$  unter der Anwendung der NIV-Therapie bei COPD-Patienten nachweisen konnten [136]. So zeigen Patienten mit NIV-Therapie, verglichen mit Patienten die ausschließlich LTOT erhielten, nach 6 (55,1 vs. 52,9 mmHg) und 12 (52,2 vs. 53,2 mmHg) Monaten keine signifikant unterschiedlichen Parameter für  $p\text{CO}_2$  [136]. Auch die Arbeitsgruppe um Casanova et al. beobachtete einen ähnlichen Verlauf des  $p\text{CO}_2$  in ihren Studiengruppen nach 6 Monaten (NIV 51,1 vs. LTOT 52,3 mmHg) und konstatieren, dass die NIV-Therapie bei Patienten mit stabiler COPD nicht effektiv ist und die physiologischen Parameter ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ,  $\text{FEV}_1$ , FVC) nicht positiv beeinflusst werden [135].

Eine mögliche Erklärung für diese sehr unterschiedlichen Studienresultate könnte sein, dass in den Arbeiten von Casanova et al. und McEvoy et al. wesentlich niedrigere IPAP- (12 und 12,9 mbar) und EPAP-Level (4 und 5,1  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) verwendet wurden als in den Arbeiten von Zhou et al., Köhnlein et al., Windisch et al., Dreher et al. und Murphy et al. [127, 132, 133, 138, 139].

So erfolgte in der Arbeit von Zou et al. eine Randomisierung der Patienten in eine high-pressure bzw. low-pressure group, wobei sich die IPAP-Level zwischen beiden Gruppen signifikant unterschieden ( $21,2 \pm 1,34$  vs.  $14,9 \pm 0,9$  mbar). Die EPAP-Level in beiden Gruppen unterschieden sich hingegen nicht wesentlich ( $4,3 \pm 0,5$  vs.  $4,4 \pm 0,6$  mbar) [133]. Dreher et al. randomisierten 17 Patienten in eine HI-NIV-Gruppe (IPAP  $28,6 \pm 1,9$  mbar) und eine Low-NIV-Gruppe (IPAP  $14,6 \pm 0,8$  mbar). Dabei erfolgte die Beatmung der Patienten der HI-NIV-Gruppe assistiert-kontrolliert, wohingegen die Patienten der Low-NIV-Gruppe assistiert-spontan beatmet wurden [132].

In der hier vorliegenden Datenanalyse konnte ein statistisch signifikant höherer durchschnittlicher IPAP in der LTH-NIV-Gruppe ( $19 \pm 5$  mbar) als in der Non-NIV-Gruppe während des Index-Krankenhausaufenthaltes ( $15 \pm 6$  mbar) beobachtet werden ( $p$ -Wert  $<0,001$ ). Auch die EPAP-Level in den Studiengruppen der vorliegenden Datenanalyse unterschieden sich signifikant ( $5 \pm 2$  vs.  $6 \pm 2$  mbar). Die Patienten der LTH-NIV-Gruppe zu einem größeren Anteil kontrolliert-assistiert beatmet (75,9%) verglichen mit den Patienten der Non-NIV-Gruppe (26,6%), wobei in dieser Gruppe mehr Patienten assistiert-spontan (40,6% vs. 12%) ventilert wurden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der LTH-NIV-Gruppe unter Anwendung höherer IPAP-Level eine bessere Absenkung des  $p\text{CO}_2$  beobachtbar war als in der Non-NIV-Gruppe unter Anwendung niedrigerer IPAP-Level.

Eine von Brochard et al. und Kramer et al. beobachtete Verbesserung der Oxygenierung unter Anwendung der NIV-Therapie, gemessen am  $p\text{O}_2$ , konnte in der vorliegenden Studie in der LTH-NIV-Gruppe nur geringfügig und in der Non-NIV-Gruppe gar nicht bestätigt werden [171, 172]. Die Parameter für den  $p\text{O}_2$  unterschieden sich nach der stationären NIV-Therapie im Rahmen der AECOPD nicht voneinander (LTH-NIV  $66,6 \pm 12,2$  vs. Non-NIV  $68,2 \pm 18,2$  mmHg). Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die Abnahme der initialen BGA in der Arbeit um Brochard et al. unter der Voraussetzung, dass der Patient zuvor 10 Minuten unter Raumluft selbstständig geatmet hatte, erfolgte und ein  $p\text{O}_2 \leq 45$  mmHg zu den definierenden Einschlusskriterien zählte. Wohingegen in der vorliegenden Arbeit annähernd das Gesamtkollektiv (96,7%) bereits zur Probenentnahme eine inhalative Sauerstofftherapie erhielt und die initial gemessenen  $p\text{O}_2$ -Werte in beiden Gruppen wesentlich höher waren (LTH-NIV  $64,5 \pm 17,5$  vs. Non-NIV  $78,9 \pm 30,4$  mmHg). Ebenso bleibt festzustellen, dass eine Vergleichbarkeit der Parameter nur bedingt möglich ist, da die in den Studien erfassten Parameter innerhalb eines geringeren Zeitraumes (Stunden bis wenige Tage) erhoben wurden, hingegen für die retrospektive Datenerfassung der 151 Patienten der gesamte Krankenhausaufenthalt (Tage bis Wochen) erfasst wurde.

Der zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme erfasste pH-Wert lag in der NIV-Kontrollgruppe bei durchschnittlich 7,34 und in der LTH-NIV-Gruppe bei 7,35. Bei wenigen Patienten des Gesamtkollektivs wurde ein pH-Wert  $\leq 7,2$  gemessen, sodass zum Zeitpunkt der Untersuchung bei dem überwiegenden Teil eine leichte bis mittelgradige respiratorische Azidose bei AECOPD mit respiratorischem Atemversagen Typ II vorlag und kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand. In der Publikation um Plant et al. wurde ein initialer pH-Wert  $\leq 7,25$  als Ausschlusskriterium definiert und der durchschnittliche pH-Wert der Studiengruppen mit  $\geq 7,3$  bestimmt, womit er im Wesentlichen mit den Daten der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar ist. Plant et al. kommen zu dem Schluss, dass die frühzeitige NIV-Therapie vor allem bei weniger azidotischem pH-Wert ( $\geq 7,3$ ) erfolgreich ist und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung reduziert [174]. Squadrone et al. untersuchten die Effektivität der NIV-Therapie bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz bei AECOPD (Einschlusskriterien  $\text{pH} \leq 7,25$  und  $\text{pCO}_2 \geq 70$  mmHg) und unterstützen diese Beobachtung. So mussten 40

von 64 Patienten mit schwerer respiratorischer Azidose nach einem Therapieversuch mittels NIV invasiv beatmet werden, womit die Fehlerquote der NIV-Therapie bei diesen Patienten bei über 60% lag [175]. Der in der hier vorliegenden Arbeit sehr geringe Anteil an Patienten, welche invasiv beatmet werden mussten, lässt sich möglicherweise auf den Aspekt zurückführen, dass bei diesen Patienten mehrheitlich eine leichte bis mittelgradige Azidose vorgelegen hat.

Wie bereits in Kapitel 1.6.2 beschrieben, erfolgt die kurzfristige Stabilisierung des pH-Wertes über eine Verschiebung von Wasserstoffprotonen zwischen Intra- und Extrazellularraum sowie der Bindung an Puffersysteme. Bei der chronischen hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz kommt es durch einen erhöhten  $p\text{CO}_2$  zu einer Erhöhung freier  $\text{H}^+$ -Protonen und zu einer Abnahme des pH-Wertes, woraus eine Azidose resultiert. Langfristig erfolgt die Kompensation über eine vermehrte renale Reabsorption von Bicarbonat, welche sich anhand blutgasanalytischer Messungen objektivieren lässt. In der vorliegenden Arbeit zeigten nahezu alle Patienten des Gesamtkollektivs erhöhte  $\text{HCO}_3^-$ -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. In der LTH-NIV-Gruppe lag das  $\text{HCO}_3^-$  durchschnittlich bei  $33,6 \pm 6,6$  mmHg und in der Non-NIV-Gruppe bei  $28,9 \pm 4,6$  mmHg ( $p$ -Wert  $<0,001$ ). Mit Beendigung der stationären NIV-Therapie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung lag das durchschnittliche  $\text{HCO}_3^-$  in der LTH-NIV-Gruppe bei  $29,1 \pm 4,4$  mmHg (Verringerung auf 86% des Ausgangswertes). Dies unterscheidet sich von den Parametern der Non-NIV-Gruppe. Hier lag das  $\text{HCO}_3^-$  zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei  $30,1 \pm 4,4$  mmHg (Anstieg auf 104,2% des Ausgangswertes). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt, wie bereits diskutiert, in der Anwendung deutlich niedrigerer IPAP-Level während der stationären Akutversorgung und der daraus resultierenden schlechteren  $\text{CO}_2$ -Elimination mit kompensatorisch erhöhter renaler  $\text{HCO}_3^-$ -Resorption. Ein weiterer Einflussfaktor scheint die wesentlich kürzere stationäre Verweildauer und kurzfristigere Anwendung der Beatmungstherapie zu sein. Patienten der LTH-NIV-Gruppe wurden im Median 19 Tage ( $q_1$  12;  $q_3$  26) und Patienten der Non-NIV-Gruppe im Median 4 Tage ( $q_1$  2;  $q_3$  7) beatmet. Windisch et al. stellten 85 Patienten, davon 27 COPD-Patienten, mit chronisch alveolärer Hypoventilation elektiv auf eine intermittierende LTH-NIV-Therapie ein. Im Durchschnitt betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes 12 Tage. Windisch et al. konstatieren, dass ein längerer Krankenhausaufenthalt für die optimale Einstellung von Beatmungsparametern und Blutgasen notwendig ist und danach nur 5% der Patienten einen zusätzlichen Termin zur NIV-Einstellung benötigen [131]. In einer

weiteren Arbeit betrug die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer 14 Tage, wobei 9 Tage notwendig waren, um die Beatmungseinstellungen so anpassen zu können, dass die Patienten unter der NIV-Therapie normokapnische Blutgasparameter erreichten. Die Autoren dieser Studie konstatieren, dass eine individuelle Optimierung der Beatmung, in Form einer stufenweisen Eskalation des Inspirationsdruckes und der Atemfrequenz notwendig ist und von der Schwere der COPD abhängt [173]. Sivasothy et al. werteten retrospektiv die Daten von 26 COPD-Patienten aus, welche auf eine intermittierende langfristige NIV-Therapie eingestellt wurden. Über 80% der Patienten beatmeten sich nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren durchschnittlich 7h am Tag, wobei die initiale Dauer zur Einstellung der Patienten  $10 \pm 2,3$  Tage betrug. Die Autoren schlussfolgern, dass eine längere Zeit zur Etablierung der NIV-Therapie die Adhärenz der Patienten positiv beeinflusst und es langfristig zu einer Verbesserung von  $p\text{CO}_2$  und  $p\text{O}_2$  kommt [176]. Zusammenfassend lässt sich für die vorliegende Studie postulieren, dass die Anwendung höherer IPAP-Level und die längere stationäre Versorgung zur individuellen Optimierung der NIV-Therapie in der LTH-NIV-Gruppe die blutgasanalytischen Parameter positiv beeinflusst hat.

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse von 151 COPD-Patienten mit der Notwendigkeit einer stationären Beatmungstherapie aufgrund einer AECOPD und der sich direkt anschließenden Überleitung auf eine LTH-NIV-Therapie vs. Nichtüberleitung auf eine LTH-NIV-Therapie konnte gezeigt werden, dass die LTH-NIV Therapie die Notwendigkeit einer stationären Wiederaufnahme reduziert (absolute Risikoreduktion 14,9%) und die Zeit bis zur Rehospitalisierung um durchschnittlich 34 Tage verlängert wird. Diese Beobachtung verfehlte jedoch knapp die statistische Signifikanz ( $p$ -Wert=0,053). Es konnte nachgewiesen werden, dass die LTH-NIV-Therapie das 1- bzw. 2-Jahres-Überleben von Patienten nach AECOPD verbessert (82% bzw. 72% vs. 67% bzw. 55%). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ( $p=0,027$ ) unterschiedlich.

Vergleichende Studien zu der Initiierung einer LTH-NIV-Therapie nach AECOPD sind nur in geringer Anzahl vorhanden und folgen methodisch verschiedenen Konzepten.

In der Publikation von Murphy et al. wurden 116 Patienten aus 13 Behandlungszentren rekrutiert und für 12 Monate nachbeobachtet. In die Studie wurden Patienten mit AECOPD und der Notwendigkeit einer akuten NIV-Therapie eingeschlossen, wenn sie nach der Index-AECOPD eine anhaltende Hyperkapnie ( $p\text{aCO}_2 > 53$  mmHg) aufwiesen. Die Evaluation der Hyperkapnie erfolgte frühestens 2 Wochen und spätestens 4 Wochen nach dem Index-Ereignis. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte

pharmakologische Basistherapie, wobei 59 Patienten eine LTOT und 57 Patienten eine LTOT + LTH-NIV-Therapie erhielten. Im Ergebnis der Arbeit zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Rehospitalisierung bzw. bis zum Tod in der LTOT + LTH-NIV-Gruppe (4,3 vs. 1,4 Monate). In der LTOT-Gruppe lag das 12-Monats-Risiko einer Rehospitalisierung oder eines Todesfalles bei 80,4%, verglichen mit der LTOT + LTH-NIV-Gruppe, in der das 12-Monats-Risiko bei 63,4% lag. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 17%. In der LTH-NIV-Gruppe waren nach 1 Jahr 16 Patienten (28,1%) und in der LTOT-Gruppe 19 Patienten (31,1%) verstorben [128].

Funk et al. stellten die Hypothese auf, dass Patienten, die nach einer AECOPD eine anhaltend hyperkapnische respiratorische Insuffizienz aufweisen, von einer LTH-NIV-Therapie profitieren und es zu einer klinischen Verschlechterung nach Absetzen der LTH-NIV-Therapie kommt. In der Untersuchung wurden 38 Patienten mit AECOPD und akuter Beatmungsnotwendigkeit noch während oder unmittelbar nach der intensivmedizinischen Versorgung auf eine LTH-NIV-Therapie übergeleitet. Nach einer 6-monatigen Einführungsphase wurden die verbleibenden Patienten (n=26) in eine LTH-NIV-Gruppe (fortführen der bestehenden NIV-Therapie) und in eine Kontrollgruppe (beenden der NIV-Therapie) randomisiert. Nach 12 Monaten kam es lediglich bei 2 von 13 Patienten (15%) der LTH-NIV-Gruppe zu einer klinischen Verschlechterung. In der Kontrollgruppe wiesen 10 Patienten (77%) eine klinische Verschlechterung auf, von diesen musste bei 7 Patienten wieder mit der LTH-NIV-Therapie begonnen werden und bei 3 Patienten wurde die Anwendung aufgrund progredienter Hyperkapnie empfohlen. In der Kontrollgruppe lag die mediane Zeit bis zur klinischen Verschlechterung nach der 6-monatigen Einführungsphase bei  $162 \pm 40$  Tagen und in der LTH-NIV-Gruppe bei  $391 \pm 36$  Tagen. Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung war in der Kontrollgruppe signifikant höher [130].

Eine andere prospektive Parallelgruppenstudie randomisierte 15 Patienten für insgesamt 6 Monate, die im Rahmen einer AECOPD stationär versorgt wurden und an den Tagen 5 bis 12 nach Behandlungsbeginn, trotz maximaler pharmakologischer Therapie eine anhaltende Hyperkapnie ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg) aufwiesen, in eine LTH-NIV-Gruppe + pharmakologische Therapie (n=10) und in eine Kontrollgruppe mit ausschließlich pharmakologischer Therapie (n=5). Im Rahmen der Studie wurde bei jedem Patienten eine Niedrigdosis-Computertomographie zu Studienbeginn und nach 6 Monaten angefertigt, um Lappen- und Atemwegsvolumina darzustellen und anschließend Atemwegswiderstände berechnen zu können. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis,

dass es unter der Anwendung der LTH-NIV-Therapie zu einer inhomogeneren Verteilung von Atemvolumina zugunsten besser perfundierter, weniger emphysematischer Lungenabschnitte kommt und dies mit einem Anstieg des PaO<sub>2</sub> korreliert. Primäre Endpunkte wie Sterblichkeit und Rehospitalisierung waren nicht Gegenstand dieser Arbeit [141].

Einen anderen Ansatz verfolgt eine prospektive Arbeit, die Patienten, welche im Rahmen einer AECOPD nicht invasiv beatmet wurden, 48 h nach Entwöhnung von der Akut-NIV-Therapie in eine LTH-CPAP (n=24) und in eine LTH-NIV-Gruppe (n=23) randomisierte. Anders als bei den bisher beschriebenen Publikationen mussten die Patienten zum Einschluss in die Studie keine Hyperkapnie aufweisen. In den Ergebnissen zeigte sich, dass signifikant weniger Patienten der LTH-NIV-Gruppe eine AECOPD mit ARF entwickelten als Patienten der CPAP-Gruppe (38,5% vs. 60,2%), wengleich auch eine höhere Abbruchrate in der LTH-NIV-Gruppe bestand (n=8 vs. n=4) [143].

Analog zu der Publikation von Cheung et al. wurden in die RESCUE-Studie Patienten mit AECOPD und akuter Beatmungsnotwendigkeit, wenn sie mehr als 48 h ohne Anwendung der NIV-Therapie respiratorisch stabil waren, eingeschlossen. Als zusätzliches Einschlusskriterium musste eine anhaltende Hyperkapnie bestehen (pCO<sub>2</sub>> 45 mmHg). Insgesamt wurden 201 Patienten in eine LTH-NIV-Gruppe und in eine Gruppe mit konservativer Therapie randomisiert. Nach einem Jahr konnte kein Unterschied bezüglich der primären Endpunkte Rehospitalisierung und Überleben beobachtet werden [142].

In der hier vorliegenden Arbeit lag die 1-Jahres-Sterblichkeit in der Non-NIV-Gruppe bei 33%, womit sie vergleichbar ist mit den Ergebnissen der prospektiven Studie von Murphy et al. (31,1%). Die 1-Jahres-Sterblichkeit der LTH-NIV-Gruppe der vorliegenden Datenanalyse fällt im Vergleich mit 18% um 10% geringer aus als in der prospektiven Untersuchung (28,1%) [128]. Eine andere retrospektive Datenauswertung untersuchte die 1-Jahres-Sterblichkeit bei Patienten, die aufgrund einer AECOPD hospitalisiert wurden und eine Akut-NIV-Therapie erhielten, jedoch ohne NIV-Therapie entlassen wurden. Die 1-Jahres-Sterblichkeit lag in der Studie bei 30% und ist ebenfalls mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar [177].

Des Weiteren konnte die Auswertung der Daten eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Hospitalisierung in der LTH-NIV-Gruppe nachweisen, auch wenn die mediane Zeit in unserer Arbeit mit durchschnittlich einem Monat wesentlich kürzer war als in der Studie von Murphy et al. (3 Monate) [128]. In der Studie von Funk et al. lag die mediane

Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als stationäre intensivmedizinische Aufnahme mit Eskalation der bestehenden NIV-Therapie oder einer Wiederaanwendung der NIV-Therapie, bei 162 Tagen in der Kontrollgruppe und bei 391 Tagen in der LTH-NIV-Gruppe [130]. In der vorliegenden Arbeit betrug die mediane Zeit bis zur klinischen Verschlechterung mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung und Beatmungstherapie in der Non-NIV-Gruppe 165 Tage, womit die Ergebnisse gut vergleichbar sind. Die mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 196 Tagen. Eine mögliche Erklärung für die deutlich spätere klinische Verschlechterung und Krankenhausaufnahme (196 vs. 391 Tage) könnte darin liegen, dass es sich um eine prospektive Studie handelt und die eingeschlossenen Patienten in regelmäßigen Abständen von 3 Monaten kontrolliert und eventuelle Optimierungen der Beatmungseinstellungen vorgenommen wurden. Dies war aufgrund des retrospektiven Studiendesign in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Das Risiko einer erneuten stationären Aufnahme lag in unserer retrospektiven Arbeit bei 41% in der LTH-NIV-Gruppe und bei 55,9% in der Non-NIV-Gruppe, dies entspricht einer Risikoreduktion von 14,9%. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit einer prospektiven Arbeit vergleichen (38,5% vs. 60,2%). Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass die Patienten der Non-NIV-Gruppe eine LTH-CPAP Therapie erhielten [143].

Auch andere Arbeiten zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich des Risikos einer erneuten Rehospitalisierung (15% vs. 77%) unter LTH-NIV-Therapie bzw. konservativer Therapie [130].

Interessant erscheint, dass insgesamt 8 Patienten (11,8%) der Non-NIV-Gruppe der vorliegenden Arbeit in der Nachverfolgung von 2 Jahren auf eine LTH-NIV-Therapie eingestellt wurden. Dieser Aspekt lässt sich am Ehesten mit den Ergebnissen der Arbeit von Funk et al. vergleichen, in der 7 Patienten, die eine bereits bestehende NIV-Therapie beendet hatten, diese aufgrund von Dyspnoe und pulmonaler Verschlechterung wieder aufnehmen mussten [130].

Während die Einflussfaktoren auf die in-house Mortalität der Patienten mit AECOPD und nicht-invasiver Beatmungsnotwendigkeit mehrfach untersucht wurden, sind entsprechende Daten für den Langzeitverlauf wenig bekannt [178, 179]. In der Publikation von Sprooten et al. wurde aufgezeigt, dass ein höheres Alter, ein längerer stationärer Aufenthalt und ein unzureichendes Ansprechen auf die NIV-Therapie unabhängige Risikofaktoren für die 2-Jahres-Mortalität darstellen [180]. In verschiedenen Studien wurde zudem auf eine schlechtere Langzeitprognose bei männlichen Patienten

mit der Notwendigkeit einer NIV-Therapie im Zusammenhang mit einer AECOPD hingewiesen [181, 182].

Eine retrospektive Datenauswertung hat bei 574 COPD-Patienten, welche eine NIV-Therapie erhielten, das innerklinische und das Langzeitüberleben untersucht und nach Prädiktoren für ein frühzeitiges Versterben geforscht. Bei den 357 Männern und 217 Frauen waren ein höheres Alter, ein höherer CKI, niedrigere Hämatokrit- und Albuminlevel sowie ein niedrigerer pH-Wert nach 24 Stunden in der univariaten Analyse mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit für das höhere Alter und für einen verringerten Albuminspiegel. Die Daten wurden für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten erhoben, wobei die 1-Jahres-Mortalität bei 30% lag [177].

Bei der vorliegenden Datenanalyse zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Studien eine signifikant geringere Sterblichkeit bei Frauen [181, 182]. Eine mit unseren Ergebnissen vergleichbar erhöhte Sterblichkeit im Zusammenhang mit dem zunehmenden Alter sowie umfangreicherer Komorbidität wurde auch in anderen Untersuchungen nachgewiesen [177, 180]. Für das in diese Arbeit eingeschlossene Kollektiv wurde ein signifikant geringeres Überleben im Zusammenhang mit einer höheren funktionellen Einschränkung sowie einer ausgeprägten Azidose bzw. einem höheren  $pCO_2$  im Verlauf der ambulanten Nachbeobachtung festgestellt. Dieser Aspekt scheint pathophysiologisch nachvollziehbar zu sein. Vergleichbare Daten aus der aktuell existierenden Literatur waren nicht ermittelbar. Jedoch werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch die Beobachtung einer anderen Publikation gestützt, in deren Schlussfolgerung ein unzureichendes Ansprechen auf die NIV-Therapie signifikant mit einem reduzierten Überleben assoziiert ist [180]. In der multivariaten Analyse der vorliegenden Datenauswertung zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten, die eine längere Beatmungszeit während des stationären Indexaufenthaltes aufwiesen.

Aufgrund der wenig vorhandenen Publikationen zu dem Thema der Initiierung einer LTH-NIV-Therapie bei Patienten mit ARF im Rahmen einer AECOPD und vor dem Hintergrund, dass in dem Kalenderjahr 2019 17.958 Patienten auf eine LTH-NIV eingestellt wurden und sich die Zahl der Neueinstellungen von 2008 bis 2019 in Deutschland verdoppelt hat, gewinnen Fragen zur Initiierung und Indikationsstellung zunehmend an Bedeutung [183]. Um bedingte Empfehlungen zur LTH-NIV-Therapie zu klaren Handlungsempfehlungen formulieren zu können, wie sie für die LTH-NIV-Therapie nach erfolgreichem Weaningprozess existieren, müssen weitere Untersuchungen und Studien zur

Indikationsstellung der LTH-NIV-Therapie bei Patienten mit AECOPD durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung handelt es sich um eine pulmonale Erkrankung mit persistierender respiratorischer Symptomatik. Für die Erkrankung pathognomonisch ist eine Atemflussminderung aufgrund einer progressiven Atemwegsobstruktion. Trotz individueller Krankheitsverläufe und verschiedenen klinischen Phänotypen resultiert häufig eine chronisch respiratorische Insuffizienz mit obstruktiver Ventilationsstörung, welche sich limitierend auf die Überlebenszeit auswirkt und die Wahrscheinlichkeit für wiederholte Hospitalisierungen erhöht. Die nichtinvasive Beatmung stellt seit Jahren eine etablierte und anerkannte Therapieoption der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COPD-Patienten da. Weniger eindeutig verhält sich jedoch die Studienlage bezüglich der Etablierung einer langfristigen außerklinischen NIV-Therapie bei COPD-Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz. Kurz- und Langzeiteffekte dieser Therapieoption bei chronisch respiratorischer Insuffizienz wurden in den letzten 20 Jahren nur in wenigen Publikationen untersucht und es konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens von Patienten mit Überleitung auf eine LTH-NIV-Therapie gezeigt werden. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Auswirkungen der NIV-Therapie auf das Langzeitüberleben und die Rehospitalisierung zu untersuchen und mögliche Einflussfaktoren bzw. Prädiktoren auf diese zu identifizieren. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden 151 Patienten in die Studie eingeschlossen, welche sich in dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis 30.06.2019 aufgrund einer akuten nicht-invasiven Beatmungsnotwendigkeit bei AECOPD in den Abteilungen für innere Medizin der UMG in Behandlung befanden. Vom Gesamtkollektiv wurden 83 Patienten im Anschluss an den Indexkrankenhausaufenthalt direkt auf eine LTH-NIV-Therapie eingestellt. Die Non-NIV-Gruppe bildeten 68 Patienten, welche ohne Überleitung auf eine LTH-NIV-Therapie nach dem Indexaufenthalt aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Über ein Follow-up von zwei Jahren wurden Blutgasanalysen, Beatmungsparameter, Rehospitalisierungen und die Mortalität betrachtet. Es wurden eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode sowie eine Cox-Regression zur Analyse mehrerer Einflussgrößen auf das Überleben im Gruppenvergleich durchgeführt.

In der vorliegenden retrospektiven Datenauswertung von COPD-Patienten mit akuter nicht-invasiver Beatmungsnotwendigkeit im Rahmen einer AECOPD, konnte gezeigt werden, dass die Einstellung auf eine LTH-NIV-Therapie das Überleben in einem zweijährigen Beobachtungszeitraum signifikant ( $p=0,027$ ) verbessert. Das 24-Monats-Risiko einer Rehospitalisierung lag in der LTH-NIV-Gruppe bei 41% gegenüber 55,9% in der Non-NIV-Gruppe. Dieses Ergebnis verfehlte nur knapp die statistische Signifikanz ( $p=0,053$ ). In der statistischen Testung ergab sich ein verringertes Mortalitätsrisiko bei den Patienten, die im direkten Anschluss an eine AECOPD auf eine LTH-NIV-Therapie übergeleitet wurden [HR: 0,37 (0,17; 0,79)].

## 6. Literaturverzeichnis

1. Frese, T., Sobeck, C., Herrmann, K., and Sandholzer, H., *Dyspnea as the reason for encounter in general practice*. Journal of Clinical Medicine Research, 2011. **3**(5): p. 239-246.
2. Mockel, M., Searle, J., Muller, R., Slagman, A., Storchmann, H., Oestereich, P., Wyrwich, W., Ale-Abaei, A., Vollert, J. O., Koch, M., and Somasundaram, R., *Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM)*. European Journal of Emergency Medicine, 2013. **20**(2): p. 103-108.
3. Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., Calverley, P. M., Gift, A. G., Harver, A., Lareau, S. C., Mahler, D. A., Meek, P. M., and O'Donnell, D. E., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. **185**(4): p. 435-452.
4. Berliner, D., Schneider, N., Welte, T., and Bauersachs, J., *Differenzialdiagnose bei Luftnot*. Deutsches Ärzteblatt, 2016. **113**(49): p. 834-845.
5. American Thoracic Society, *Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement*. . American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999. **159**(1): p. 321-340.
6. Banzett, R. B., Pedersen, S. H., Schwartzstein, R. M., and Lansing, R. W., *The affective dimension of laboratory dyspnea: Air hunger is more unpleasant than work/effort*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. **177**(12): p. 1384-1390.
7. Lansing, R. W., Gracely, R. H., and Banzett, R. B., *The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2009. **167**(1): p. 53-60.
8. Simon, P. M., Schwartzstein, R. M., Weiss, J. W., Lahive, K., Fencl, V., Teghtsoonian, M., and Weinberger, S. E., *Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers*. American Review of Respiratory Disease, 1989. **140**(4): p. 1021-1027.
9. Simon, P. M., Schwartzstein, R. M., Weiss, J. W., Fencl, V., Teghtsoonian, M., and Weinberger, S. E., *Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath*. American Review of Respiratory Disease, 1990. **142**(5): p. 1009-1014.
10. DiNino, E., Stefan, M. S., Priya, A., Martin, B., Pekow, P. S., and Lindenauer, P. K., *The Trajectory of Dyspnea in Hospitalized Patients*. Journal of Pain and Symptom Management, 2016. **51**(4): p. 682-689.
11. Banzett, R. B., O'Donnell, C. R., Guilfoyle, T. E., Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Meek, P. M., Gracely, R. H., and Lansing, R. W., *Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research*. European Respiratory Journal, 2015. **45**(6): p. 1681-1691.
12. Scano, G., Stendardi, L., and Grazzini, M., *Understanding dyspnoea by its language*. European Respiratory Journal, 2005. **25**(2): p. 380-385.
13. Mahler, D. A. and Wells, C. K., *Evaluation of clinical methods for rating dyspnea*. Chest, 1988. **93**(3): p. 580-586.
14. *Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting [American Thoracic Society]*. Am Rev Respir Dis, 1982. **126**(5): p. 952-956.

15. Fletcher, C. M., *The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1952. **45**(9): p. 577-584.
16. Borg, G. A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1982. **14**(5): p. 377-381.
17. Koczulla, A. R. and Vogelmeier, C., *Differential diagnoses of dyspnoea*. Der Internist, 2007. **48**(12): p. 1389-1399.
18. Ray, P., Birolleau, S., Lefort, Y., Becquemin, M. H., Beigelman, C., Isnard, R., Teixeira, A., Arthaud, M., Riou, B., and Boddaert, J., *Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis*. Critical Care (London, England), 2006. **10**(3): p. R82, 81-12.
19. Ewert, R. and Glaser, S., *Dyspnoe: Von der Begrifflichkeit bis zur Diagnostik*. Der Internist, 2015. **56**(8): p. 865-871.
20. Rao, A. B. and Gray, D., *Breathlessness in hospitalised adult patients*. Postgraduate Medical Journal, 2003. **79**(938): p. 681-685.
21. von Winkelmann, K., Renier, W., Thompson, M., and Buntinx, F., *The frequency and outcome of acute dyspnoea in primary care: An observational study*. Eur J Gen Pract, 2016. **22**(4): p. 240-246.
22. Prekker, M. E., Feemster, L. C., Hough, C. L., Carlbom, D., Crothers, K., Au, D. H., Rea, T. D., and Seymour, C. W., *The epidemiology and outcome of prehospital respiratory distress*. Academic Emergency Medicine, 2014. **21**(5): p. 543-550.
23. Wahls, S. A., *Causes and evaluation of chronic dyspnea*. American Family Physician, 2012. **86**(2): p. 173-182.
24. Hale, Z. E., Singhal, A., and Hsia, R. Y., *Causes of Shortness of Breath in the Acute Patient: A National Study*. Academic Emergency Medicine, 2018. **25**(11): p. 1227-1234.
25. Pratter, M. R., Curley, F. J., Dubois, J., and Irwin, R. S., *Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic*. Archives of Internal Medicine, 1989. **149**(10): p. 2277-2282.
26. Herold, G. and Randerath, W., *Pneumologie*. In: Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung Hrsg. von Herold, G., Auflage 2019. 2019. Walter de Gruyter GmbH & Co KG: Köln. p. 327-428.
27. Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, David M. G., Han, M., López Varela, M. V., Martinez, F., Montes de Oca, M., Papi, A., Pavord, I. D., Roche, N., Sin, D. D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, Jadwiga A., and Vogelmeier, C., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 [Internet]*. 2019. [zitiert am 01.09.2019]. p. 1-139. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
28. Pauwels, R., *Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act*. European Respiratory Journal, 2001. **18**(6): p. 901-902.
29. Vogelmeier, C., Buhl, R., Burghuber, O., Criege, C.-P., Ewig, S., Godnic-Cvar, J., Hartl, S., Herth, F., Kardos, P., Kenn, K., Nowak, D., Rabe, K. F., Sudnicka, M., Watz, H., Welte, T., Windisch, W., and Worth, H., *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) [Internet]*. 2018. [zitiert am 24.01.2018]. p. 1-99. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf).
30. Vanfleteren, L. E., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V. P., Bruijnzeel, P. L., Rutten, E. P., Op 't Roodt, J., Wouters, E. F., and Franssen, F.

- M., *Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013. **187**(7): p. 728-735.
31. Eroglu, S. A., Gunen, H., Yakar, H. I., Yildiz, E., Kavas, M., and Duman, D., *Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients*. Journal of Thoracic Disease, 2019. **11**(4): p. 1379-1386.
  32. Divo, M., Cote, C., de Torres, J. P., Casanova, C., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., Zulueta, J., Cabrera, C., Zagaceta, J., Hunninghake, G., and Celli, B., *Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. **186**(2): p. 155-161.
  33. Watz, H., Waschki, B., Kirsten, A., Müller, K.-C., Kretschmar, G., Meyer, T., Holz, O., and Magnussen, H., *The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD: Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity*. Chest, 2009. **136**(4): p. 1039-1046.
  34. Singh, B., Mielke, M. M., Parsaik, A. K., Cha, R. H., Roberts, R. O., Scanlon, P. D., Geda, Y. E., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., and Petersen, R. C., *A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment*. JAMA Neurology, 2014. **71**(5): p. 581-588.
  35. Jackson, H. and Hubbard, R., *Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey*. Bmj, 2003. **327**(7416): p. 653-654.
  36. Agusti, A., Calverley, P. M., Celli, B., Coxson, H. O., Edwards, L. D., Lomas, D. A., MacNee, W., Miller, B. E., Rennard, S., Silverman, E. K., Tal-Singer, R., Wouters, E., Yates, J. C., and Vestbo, J., *Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort*. Respiratory Research, 2010. **11**(122): p. 1-14.
  37. Regan, E. A., Lynch, D. A., Curran-Everett, D., Curtis, J. L., Austin, J. H., Grenier, P. A., Kauczor, H. U., Bailey, W. C., DeMeo, D. L., Casaburi, R. H., Friedman, P., Van Beek, E. J., Hokanson, J. E., Bowler, R. P., Beaty, T. H., Washko, G. R., Han, M. K., Kim, V., Kim, S. S., Yagihashi, K., Washington, L., McEvoy, C. E., Tanner, C., Mannino, D. M., Make, B. J., Silverman, E. K., and Crapo, J. D., *Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry*. JAMA Internal Medicine, 2015. **175**(9): p. 1539-1549.
  38. Woodruff, P. G., Barr, R. G., Bleecker, E., Christenson, S. A., Couper, D., Curtis, J. L., Gouskova, N. A., Hansel, N. N., Hoffman, E. A., Kanner, R. E., Kleerup, E., Lazarus, S. C., Martinez, F. J., Paine, R., 3rd, Rennard, S., Tashkin, D. P., and Han, M. K., *Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(19): p. 1811-1821.
  39. Jones, P. W. and Bosh, T. K., *Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1997. **155**(4): p. 1283-1289.
  40. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M., Lopez Varela, M. V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., and Agusti, A., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report [Internet]*. 2017. [zitiert am 20.09.2019]. p. 1-123.
  41. Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A., Pinto Plata, V., and Cabral, H. J., *The body-mass index, airflow obstruction,*

- dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.* New England Journal of Medicine, 2004. **350**(10): p. 1005-1012.
42. World Health Organisation. *Chronic respiratory diseases [Internet]*. 2019. Last updated 18.05.2020 [zitiert am 19.05.2020]; URL: [https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1).
  43. World Health Organisation. *Top 10 causes of death [Internet]*. 2018. Last updated 2018 [zitiert am 20.09.2019]; URL: [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/).
  44. Steppuhn, H., Kuhnert, R., and Scheidt-Nave, C., *12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland.* Journal of Health Monitoring, 2017. **2**(3): p. 46-54.
  45. Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik Deutschland [Internet]*. 2017. Last updated 12.10.2019 [zitiert am 14.10.2019]; URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/23211-0002>.
  46. Postma, D. S., Bush, A., and van den Berge, M., *Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease.* Lancet, 2015. **385**(9971): p. 899-909.
  47. Fletcher, C. and Peto, R., *The natural history of chronic airflow obstruction.* British Medical Journal, 1977. **1**(6077): p. 1645-1648.
  48. Wang, C., Xu, J., Yang, L., Xu, Y., Zhang, X., Bai, C., Kang, J., Ran, P., Shen, H., Wen, F., Huang, K., Yao, W., Sun, T., Shan, G., Yang, T., Lin, Y., Wu, S., Zhu, J., Wang, R., Shi, Z., Zhao, J., Ye, X., Song, Y., Wang, Q., Zhou, Y., Ding, L., Yang, T., Chen, Y., Guo, Y., Xiao, F., Lu, Y., Peng, X., Zhang, B., Xiao, D., Chen, C. S., Wang, Z., Zhang, H., Bu, X., Zhang, X., An, L., Zhang, S., Cao, Z., Zhan, Q., Yang, Y., Cao, B., Dai, H., Liang, L., and He, J., *Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study.* Lancet, 2018. **391**(10131): p. 1706-1717.
  49. Terzikhan, N., Verhamme, K. M., Hofman, A., Stricker, B. H., Brusselle, G. G., and Lahousse, L., *Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study.* European Journal of Epidemiology, 2016. **31**(8): p. 785-792.
  50. Buist, A. S., Vollmer, W. M., and McBurnie, M. A., *Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative.* International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2008. **12**(7): p. 703-708.
  51. Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., Studnicka, M., Bateman, E., Anto, J. M., Burney, P., Mannino, D. M., and Buist, S. A., *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study.* Chest, 2011. **139**(4): p. 752-763.
  52. Magitta, N. F., Walker, R. W., Apte, K. K., Shimwela, M. D., Mwaiselage, J. D., Sanga, A. A., Namdeo, A. K., Madas, S. J., and Salvi, S. S., *Prevalence, risk factors and clinical correlates of COPD in a rural setting in Tanzania.* European Respiratory Journal, 2018. **51**(2): p. 1-12.
  53. World Health Organisation. *Household air pollution and health [Internet]*. 2018. Last updated 18.05.2020 [zitiert am 19.05.2020]; URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>.
  54. Grigsby, M., Siddharthan, T., Chowdhury, M. A., Siddiquee, A., Rubinstein, A., Sobrino, E., Miranda, J. J., Bernabe-Ortiz, A., Alam, D., and Checkley, W., *Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries.* International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2016. **11**: p. 2497-2507.

55. Borne, Y., Ashraf, W., Zaigham, S., and Frantz, S., *Socioeconomic circumstances and incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an urban population in Sweden*. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2019. **16**(1): p. 51-57.
56. Svanes, C., Sunyer, J., Plana, E., Dharmage, S., Heinrich, J., Jarvis, D., de Marco, R., Norback, D., Raheison, C., Villani, S., Wjst, M., Svanes, K., and Anto, J. M., *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*, 2010. **65**(1): p. 14-20.
57. Tobin, M. J., Cook, P. J., and Hutchison, D. C., *Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association*. *British Journal of Diseases of the Chest*, 1983. **77**(1): p. 14-27.
58. Lieberman, J., Winter, B., and Sastre, A., *Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients*. *Chest*, 1986. **89**(3): p. 370-373.
59. Hunninghake, G. M., Cho, M. H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melen, E., Soderhall, C., Hallberg, J., Kull, I., Kere, J., Svartengren, M., Pershagen, G., Wickman, M., Lange, C., Demeo, D. L., Hersh, C. P., Klanderman, B. J., Raby, B. A., Sparrow, D., Shapiro, S. D., Silverman, E. K., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., and Celedon, J. C., *MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(27): p. 2599-2608.
60. Haq, I., Lowrey, G. E., Kalsheker, N., and Johnson, S. R., *Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) SNP affects MMP activity, lung macrophage infiltration and protects against emphysema in COPD*. *Thorax*, 2011. **66**(11): p. 970-976.
61. Bai, J. W., Chen, X. X., Liu, S., Yu, L., and Xu, J. F., *Smoking cessation affects the natural history of COPD*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017. **12**: p. 3323-3328.
62. Wagena, E. J., Knipschild, P. G., Huibers, M. J., Wouters, E. F., and van Schayck, C. P., *Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease*. *Archives of Internal Medicine*, 2005. **165**(19): p. 2286-2292.
63. Stead, L. F., Perera, R., Bullen, C., Mant, D., Hartmann-Boyce, J., Cahill, K., and Lancaster, T., *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(11): p. 1-263.
64. Stead, L. F., Buitrago, D., Preciado, N., Sanchez, G., Hartmann-Boyce, J., and Lancaster, T., *Physician advice for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(5): p. 1-63.
65. Mulpuru, S., Li, L., Ye, L., Hatchette, T., Andrew, M. K., Ambrose, A., Boivin, G., Bowie, W., Chit, A., Dos Santos, G., ElSherif, M., Green, K., Haguinet, F., Halperin, S. A., Ibarguchi, B., Johnstone, J., Katz, K., Langle, J. M., LeBlanc, J., Loeb, M., MacKinnon-Cameron, D., McCarthy, A., McElhaney, J. E., McGeer, A., Powis, J., Richardson, D., Semret, M., Shinde, V., Smyth, D., Trottier, S., Valiquette, L., Webster, D., and McNeil, S. A., *Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD*. *Chest*, 2019. **155**(1): p. 69-78.
66. Nichol, K. L., Margolis, K. L., Wuorenma, J., and Von Sternberg, T., *The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community*. *New England Journal of Medicine*, 1994. **331**(12): p. 778-784.

67. Kopsaftis, Z., Wood-Baker, R., and Poole, P., *Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. **6**: p. 1-73.
68. Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., van Werkhoven, C. H., van Deursen, A. M., Sanders, E. A., Verheij, T. J., Patton, M., McDonough, A., Moradoghli-Haftvani, A., Smith, H., Mellelieu, T., Pride, M. W., Crowther, G., Schmoele-Thoma, B., Scott, D. A., Jansen, K. U., Lobatto, R., Oosterman, B., Visser, N., Caspers, E., Smorenburg, A., Emini, E. A., Gruber, W. C., and Grobbee, D. E., *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(12): p. 1114-1125.
69. Walters, J. A., Tang, J. N., Poole, P., and Wood-Baker, R., *Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017. **1**: p. 1-77.
70. Ständige Impfkommission Robert Koch Institut, *Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen*. Epidemiologisches Bulletin, 2016. **37**: p. 385-406.
71. Britton, J., Hanley, S. P., Garrett, H. V., Hadfield, J. W., and Tattersfield, A. E., *Dose related effects of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and reactivity in subjects with asthma*. Thorax, 1988. **43**(4): p. 300-305.
72. Higgins, B. G., Powell, R. M., Cooper, S., and Tattersfield, A. E., *Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis*. European Respiratory Journal, 1991. **4**(4): p. 415-420.
73. Ram, F. S. and Sestini, P., *Regular inhaled short acting beta2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2003. **58**(7): p. 580-584.
74. Tuladhar, L. R. and Tamrakar Tuladhar, E. T., *Efficacy of Salbutamol in Mixed Obstructive and Restrictive Pattern Spirometry*. Kathmandu University Medical Journal (KUMJ), 2017. **15**(60): p. 279-283.
75. Pino-García, J. M., García-Río, F., Gómez, L., Racionero, M. A., Diaz-Lobato, S., and Villamor, J., *Short-term Effects of Inhaled  $\beta$ -Adrenergic Agonist on Breathlessness and Central Inspiratory Drive in Patients With Nonreversible COPD*. Chest, 1996. **110**(3): p. 637-641.
76. Campbell, M., Eliraz, A., Johansson, G., Tornling, G., Nihlen, U., Bengtsson, T., and Rabe, K. F., *Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Medicine, 2005. **99**(12): p. 1511-1520.
77. Dahl, R., Greefhorst, L. A., Nowak, D., Nonikov, V., Byrne, A. M., Thomson, M. H., Till, D., and Della Cioppa, G., *Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2001. **164**(5): p. 778-784.
78. Ulrik, C. S., *Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study*. Thorax, 1995. **50**(7): p. 750-754.
79. Disse, B., Speck, G. A., Rominger, K. L., Witek, T. J., Jr., and Hammer, R., *Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease*. Life Sciences, 1999. **64**(6-7): p. 457-464.
80. Vincken, W., van Noord, J. A., Greefhorst, A. P., Bantje, T. A., Kesten, S., Korducki, L., and Cornelissen, P. J., *Improved health outcomes in patients with COPD during*

- 1 yr's treatment with tiotropium*. European Respiratory Journal, 2002. **19**(2): p. 209-216.
81. Voshaar, T., Lapidus, R., Maleki-Yazdi, R., Timmer, W., Rubin, E., Lowe, L., and Bateman, E., *A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD*. Respiratory Medicine, 2008. **102**(1): p. 32-41.
  82. Whitfield, A. G., Arnott, W. M., and Waterhouse, J. A., *Effect of aminophylline in emphysema*. Lancet, 1951. **1**(6653): p. 490-492.
  83. Spina, D. and Page, C. P., *Xanthines and Phosphodiesterase Inhibitors*. In: Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. Hrsg. von Spina, D. and Page, C. P., Auflage 237. 2017. p. 184-231.
  84. Devereux, G., Cotton, S., Fielding, S., McMeekin, N., Barnes, P. J., Briggs, A., Burns, G., Chaudhuri, R., Chrystyn, H., Davies, L., De Soyza, A., Gompertz, S., Haughney, J., Innes, K., Kaniewska, J., Lee, A., Morice, A., Norrie, J., Sullivan, A., Wilson, A., and Price, D., *Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial*. Journal of the American Medical Association, 2018. **320**(15): p. 1548-1559.
  85. Maleki-Yazdi, M. R., Kaelin, T., Richard, N., Zvarich, M., and Church, A., *Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial*. Respiratory Medicine, 2014. **108**(12): p. 1752-1760.
  86. Tashkin, D. and Varghese, S., *The therapeutic effect of treatment with formoterol plus tiotropium was greater than the effect of treatment with tiotropium alone in copd: findings from a 12-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled, trial (Abstract)*. Chest, 2007. **132**(4): p. 529a.
  87. Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., Schmidt, H., Rutten-van Molken, M. P., Beeh, K. M., Rabe, K. F., and Fabbri, L. M., *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(12): p. 1093-1103.
  88. Martinez, F. J., Fabbri, L. M., Ferguson, G. T., Orevillo, C., Darken, P., Martin, U. J., and Reisner, C., *Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD*. Chest, 2017. **152**(6): p. 1169-1178.
  89. Pauwels, R. A., Lofdahl, C. G., Laitinen, L. A., Schouten, J. P., Postma, D. S., Pride, N. B., and Ohlsson, S. V., *Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(25): p. 1948-1953.
  90. Vestbo, J., Anderson, J. A., Brook, R. D., Calverley, P. M., Celli, B. R., Crim, C., Martinez, F., Yates, J., and Newby, D. E., *Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**: p. 1817-1826.
  91. Dransfield, M. T., Bourbeau, J., Jones, P. W., Hanania, N. A., Mahler, D. A., Vestbo, J., Wachtel, A., Martinez, F. J., Barnhart, F., Sanford, L., Lettis, S., Crim, C., and Calverley, P. M., *Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials*. The Lancet Respiratory Medicine, 2013. **1**(3): p. 210-223.
  92. Calverley, P., Pauwels, R., Vestbo, J., Jones, P., Pride, N., Gulsvik, A., Anderson, J., and Maden, C., *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic*

- obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2003. **361**(9356): p. 449-456.
93. Papi, A., Vestbo, J., Fabbri, L., Corradi, M., Prunier, H., Cohuet, G., Guasconi, A., Montagna, I., Vezzoli, S., Petruzzelli, S., Scuri, M., Roche, N., and Singh, D., *Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10125): p. 1076-1084.
  94. Lipson, D. A., Barnhart, F., Brealey, N., Brooks, J., Criner, G. J., Day, N. C., Dransfield, M. T., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Jones, C. E., Kilbride, S., Lange, P., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Singh, D., Tabberer, M., Wise, R. A., and Pascoe, S. J., *Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(18): p. 1671-1680.
  95. Suissa, S., Dell'Aniello, S., and Ernst, P., *Comparative effects of LAMA-LABA-ICS versus LAMA-LABA for COPD: Cohort study in real world clinical practice: LAMA-LABA-ICS versus LAMA-LABA in COPD*. Chest, 2019.
  96. Rabe, K. F., *Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. British Journal of Pharmacology, 2011. **163**(1): p. 53-67.
  97. Rabe, K. F., Watz, H., Baraldo, S., Pedersen, F., Biondini, D., Bagul, N., Hanauer, G., Gohring, U. M., Purkayastha, D., Roman, J., Alagappan, V. K. T., and Saetta, M., *Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(11): p. 827-836.
  98. Fabbri, L. M., Calverley, P. M., Izquierdo-Alonso, J. L., Bundschuh, D. S., Brose, M., Martinez, F. J., and Rabe, K. F., *Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials*. Lancet, 2009. **374**(9691): p. 695-703.
  99. De Backer, W., Vos, W., Van Holsbeke, C., Vinchurkar, S., Claes, R., Hufkens, A., Parizel, P. M., Bedert, L., and De Backer, J., *The effect of roflumilast in addition to LABA/LAMA/ICS treatment in COPD patients*. European Respiratory Journal, 2014. **44**(2): p. 527-529.
  100. Martinez, F. J., Calverley, P. M., Goehring, U. M., Brose, M., Fabbri, L. M., and Rabe, K. F., *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9971): p. 857-866.
  101. McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., and Lacasse, Y., *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(2): p. 1-209.
  102. Boeselt, T., Nell, C., Lutteken, L., Kehr, K., Koepke, J., Apelt, S., Veith, M., Beutel, B., Spielmanns, M., Greulich, T., Vogelmeier, C. F., Kenn, K., Janciauskiene, S., Alter, P., and Koczulla, A. R., *Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study*. Respiration, 2017. **93**(5): p. 301-310.
  103. Bourbeau, J., Julien, M., Maltais, F., Rouleau, M., Beaupre, A., Begin, R., Renzi, P., Nault, D., Borycki, E., Schwartzman, K., Singh, R., and Collet, J. P., *Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention*. Archives of Internal Medicine, 2003. **163**(5): p. 585-591.
  104. Larsen, R., Ziegenfuß, T., and Mathes, A., *Beatmung: indikationen-techniken-krankheitsbilder*. Vol. 6. 2018, Berlin: Springer-Verlag.

105. Roussos, C. and Macklem, P. T., *The Respiratory Muscles*. New England Journal of Medicine, 1982. **307**(13): p. 786-797.
106. Kurtz, A., *Atmung*. In: Physiologie. Hrsg. von Pape, H.-C., Kurtz, A., and Silbernagel, S., Auflage 7. 2014. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 304-363.
107. Windisch, W., Dreher, M., Geiseler, J., Siemon, K., Brambring, J., Dellweg, D., Grolle, B., Hirschfeld, S., Köhnlein, T., and Mellies, U., *S2k-leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz–Revision 2017 [Internet]*. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. 2017. [zitiert am 25.09.2019]. p. 722-792.
108. Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., Cherniack, R. M., Rogers, R. M., Sciurba, F. C., Coxson, H. O., and Paré, P. D., *The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(26): p. 2645-2653.
109. Steuernagel, C. and Lewandowski, K., *Hyperkapnie*. In: Intensivbuch Lunge: Von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie. Hrsg. von Bein, T. and Pfeifer, M., Auflage 2007. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft OHG: Berlin. p. 69-95.
110. Zavorsky, G. S., Cao, J., Mayo, N. E., Gabbay, R., and Murias, J. M., *Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2007. **155**(3): p. 268-279.
111. Brambilla, I., Micallef, E., Sacerdoti, C., Arlati, S., and Rolo, J., *Value of nocturnal monitoring of transcutaneous O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> pressures in adults with respiratory failure*. Respiration, 1985. **48**(1): p. 81-90.
112. American College of Physicians, *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial*. . Annals of Internal Medicine, 1980. **93**(3): p. 391-398.
113. Harris, C. S., Bishop, J. M., Clark, T. J. H., Dornhorst, A. C., Cotes, J. E., Flenley, D. C., Howard, P., and Oldham, P. D., *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party*. Lancet, 1981. **1**(8222): p. 681-686.
114. Albert, R. K., Au, D. H., Blackford, A. L., Casaburi, R., Cooper, J. A., Jr., Criner, G. J., Diaz, P., Fuhlbrigge, A. L., Gay, S. E., Kanner, R. E., MacIntyre, N., Martinez, F. J., Panos, R. J., Piantadosi, S., Sciurba, F., Shade, D., Stibolt, T., Stoller, J. K., Wise, R., Yusen, R. D., Tonascia, J., Sternberg, A. L., and Bailey, W., *A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(17): p. 1617-1627.
115. Fletcher, E. C., Lockett, R. A., Goodnight-White, S., Miller, C. C., Qian, W., and Costarangos-Galarza, C., *A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg*. American Review of Respiratory Disease, 1992. **145**(5): p. 1070-1076.
116. Gorecka, D., Gorzelak, K., Sliwinski, P., Tobiasz, M., and Zielinski, J., *Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia*. Thorax, 1997. **52**(8): p. 674-679.
117. Dubois, P., Jamart, J., Machiels, J., Smeets, F., and Lulling, J., *Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy*. Chest, 1994. **105**(2): p. 469-474.
118. Corrado, A. and Gorini, M., *Long-term negative pressure ventilation*. Respiratory Care Clinics of North America, 2002. **8**(4): p. 545-557, v-vi.

119. Magnussen, H., Kirsten, A.-M., Köhler, D., Morr, H., Sitter, H., and Worth, H., *Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie [Internet]*. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 2008. [zitiert am 05.01.2020]. p. 748-756. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1038290>.
120. Storre, J. H., Matrosovich, E., Ekkernkamp, E., Walker, D. J., Schmoor, C., Dreher, M., and Windisch, W., *Home mechanical ventilation for COPD: high-intensity versus target volume noninvasive ventilation*. *Respiratory Care*, 2014. **59**(9): p. 1389-1397.
121. Kelly, J. L., Jaye, J., Pickersgill, R. E., Chatwin, M., Morrell, M. J., and Simonds, A. K., *Randomized trial of 'intelligent' autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: impact on adherence and physiological outcomes*. *Respirology*, 2014. **19**(4): p. 596-603.
122. Ekkernkamp, E., Storre, J. H., Windisch, W., and Dreher, M., *Impact of intelligent volume-assured pressure support on sleep quality in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized, crossover study*. *Respiration*, 2014. **88**(4): p. 270-276.
123. Krachman, S. L., Quaranta, A. J., Berger, T. J., and Criner, G. J., *Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients*. *Chest*, 1997. **112**(3): p. 623-628.
124. Toraldo, D. M., De Nuccio, F., and Nicolardi, G., *Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up study*. *Sleep Breath*, 2010. **14**(2): p. 115-123.
125. Westhoff, M., Schönhofer, B., Neumann, P., Bickenbach, J., Barchfeld, T., and Becker, H., *Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.*, in *Pneumologie*. 2015. p. 719-756.
126. Osadnik, C. R., Tee, V. S., Carson-Chahhoud, K. V., Picot, J., Wedzicha, J. A., and Smith, B. J., *Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. **7**: p. 1-92.
127. Kohnlein, T., Windisch, W., Kohler, D., Drabik, A., Geiseler, J., Hartl, S., Karg, O., Laier-Groeneveld, G., Nava, S., Schonhofer, B., Schucher, B., Wegscheider, K., Criece, C. P., and Welte, T., *Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014. **2**(9): p. 698-705.
128. Murphy, P. B., Rehal, S., Arbane, G., Bourke, S., Calverley, P. M. A., Crook, A. M., Dowson, L., Duffy, N., Gibson, G. J., Hughes, P. D., Hurst, J. R., Lewis, K. E., Mukherjee, R., Nickol, A., Oscroft, N., Patout, M., Pepperell, J., Smith, I., Stradling, J. R., Wedzicha, J. A., Polkey, M. I., Elliott, M. W., and Hart, N., *Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial*. *Journal of the American Medical Association*, 2017. **317**(21): p. 2177-2186.
129. Clini, E., Sturani, C., Rossi, A., Viaggi, S., Corrado, A., Donner, C. F., and Ambrosino, N., *The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients*. *European Respiratory Journal*, 2002. **20**(3): p. 529-538.

130. Funk, G. C., Breyer, M. K., Burghuber, O. C., Kink, E., Kirchheiner, K., Kohansal, R., Schmidt, I., and Hartl, S., *Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure*. *Respiratory Medicine*, 2011. **105**(3): p. 427-434.
131. Windisch, W., *Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life*. *European Respiratory Journal*, 2008. **32**(5): p. 1328-1336.
132. Dreher, M., Storre, J. H., Schmoor, C., and Windisch, W., *High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial*. *Thorax*, 2010. **65**(4): p. 303-308.
133. Zhou, L., Guan, L., Wu, W., Li, X., Chen, X., Guo, B., Huo, Y., Xu, J., Yang, Y., and Chen, R., *High-pressure versus low-pressure home non-invasive positive pressure ventilation with built-in software in patients with stable hypercapnic COPD: a pilot study*. *Scientific Reports*, 2017. **7**(1): p. 16728.
134. Wilson, M. E., Dobler, C. C., Morrow, A. S., Beuschel, B., Alsawas, M., Benkhadra, R., Seisa, M., Mittal, A., Sanchez, M., Daraz, L., Holets, S., Murad, M. H., and Wang, Z., *Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Journal of the American Medical Association*, 2020. **323**(5): p. 455-465.
135. Casanova, C., Celli, B. R., Tost, L., Soriano, E., Abreu, J., Velasco, V., and Santolària, F., *Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD*. *Chest*, 2000. **118**(6): p. 1582-1590.
136. McEvoy, R. D., Pierce, R. J., Hillman, D., Esterman, A., Ellis, E. E., Catcheside, P. G., O'Donoghue, F. J., Barnes, D. J., and Grunstein, R. R., *Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial*. *Thorax*, 2009. **64**(7): p. 561-566.
137. Struik, F. M., Lacasse, Y., Goldstein, R. S., Kerstjens, H. A., and Wijkstra, P. J., *Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis*. *Respiratory Medicine*, 2014. **108**(2): p. 329-337.
138. Windisch, W., Haenel, M., Storre, J. H., and Dreher, M., *High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD*. *International Journal of Medical Sciences*, 2009. **6**(2): p. 72-76.
139. Murphy, P. B., Brignall, K., Moxham, J., Polkey, M. I., Davidson, A. C., and Hart, N., *High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2012. **7**: p. 811-818.
140. Raveling, T., Vonk, J., Struik, F. M., Goldstein, R., Kerstjens, H. A., Wijkstra, P. J., and Duiverman, M. L., *Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021. **8**(8): p. Cd002878.
141. De Backer, L., Vos, W., Dieriks, B., Daems, D., Verhulst, S., Vinchurkar, S., Ides, K., De Backer, J., Germonpre, P., and De Backer, W., *The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011. **6**: p. 615-624.
142. Struik, F. M., Sprooten, R. T., Kerstjens, H. A., Bladder, G., Zijnen, M., Asin, J., Cobben, N. A., Vonk, J. M., and Wijkstra, P. J., *Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute*

- respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study*. Thorax, 2014. **69**(9): p. 826-834.
143. Cheung, A. P., Chan, V. L., Liong, J. T., Lam, J. Y., Leung, W. S., Lin, A., and Chu, C. M., *A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2010. **14**(5): p. 642-649.
  144. Ergan, B., Oczkowski, S., Rochweg, B., Carlucci, A., Chatwin, M., Clini, E., Elliott, M., Gonzalez-Bermejo, J., Hart, N., Lujan, M., Nasilowski, J., Nava, S., Pepin, J. L., Pisani, L., Storre, J. H., Wijkstra, P., Tonia, T., Boyd, J., Scala, R., and Windisch, W., *European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD*. European Respiratory Journal, 2019. **54**(3): p. 1901003.
  145. Sok, M., Zavrl, M., Greif, B., and Srpčič, M., *Objective assessment of WHO/ECOG performance status*. Supportive Care in Cancer, 2019. **27**(10): p. 3793-3798.
  146. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., and MacKenzie, C. R., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of Chronic Diseases, 1987. **40**(5): p. 373-383.
  147. Schlegelmilch, R. M. and Kramme, R., *Lungenfunktionsdiagnostik*. In: Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung. Hrsg. von Kramme, R., Auflage 2011. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 131-153.
  148. Criée, C.-P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R., Kabitz, H.-J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H.-J., Sorichter, S., Voshaar, T., and Worth, H., *Leitlinie zur Spirometrie*. Pneumologie, 2015. **69**(03): p. 147-164.
  149. Criée, C.-P., Berdel, D., Heise, D., Jörres, R., Kardos, P., Köhler, D., Leupold, W., Magnussen, H., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Raschke, K., Rolke, M., Smith, H., Sorichter, S., and Worth, H., *Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*. 2009, München: Dustri-Verlag Feistle.
  150. Enright, M. D. P., *Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions*. Respiratory Investigation, 2016. **54**(5): p. 305-311.
  151. Balasubramanian, A., MacIntyre, N. R., Henderson, R. J., Jensen, R. L., Kinney, G., Stringer, W. W., Hersh, C. P., Bowler, R. P., Casaburi, R., Han, M. K., Porszasz, J., Barr, R. G., Make, B. J., Wise, R. A., and McCormack, M. C., *Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD*. Chest, 2019. **156**(6): p. 1111-1119.
  152. Kirby, M., Owrangi, A., Svenningsen, S., Wheatley, A., Coxson, H. O., Paterson, N. A., McCormack, D. G., and Parraga, G., *On the role of abnormal DL(CO) in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise capacity and hyperpolarised helium-3 MRI*. Thorax, 2013. **68**(8): p. 752-759.
  153. Herold, G. and Randerath, W., *Klinisch-chemische und hämatologische Laborparameter und ihre Referenzbereiche*. In: Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung Hrsg. von Herold, G., Auflage 2019. 2019. Walter de Gruyter GmbH & Co KG: Köln. p. 963-973.
  154. Westhoff, M., Schönhofer, B., Neumann, P., Bickenbach, J., Barchfeld, T., Becker, H., Dubb, R., Fuchs, H., Heppner, H., Janssens, U., T, J., Karg, O., Kilger, E., Köhler, H.-D., Köhnlein, T., Max, M., Meyer, F. J., Müllges, W., Putensen, C.,

- Schreiter, D., Storre, J. H., and Windisch, W., *S3-Leitlinie: Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz [Internet]*. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 2015. [zitiert am 03.09.2019]. p. 719-756. URL: [https://pneumologie.de/fileadmin/user\\_upload/2015\\_NIV.pdf](https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2015_NIV.pdf).
155. Bott, J., Carroll, M. P., Conway, J. H., Keilty, S. E. J., Ward, E. M., Brown, A. M., Paul, E. A., Elliott, M. W., Godfrey, R. C., Wedzicha, J. A., and Moxham, J., *Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease*. *The Lancet*, 1993. **341**(8860): p. 1555-1557.
  156. Diaz, O., Begin, P., Andresen, M., Prieto, M., Castillo, C., Jorquera, J., and Lisboa, C., *Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD*. *European Respiratory Journal*, 2005. **26**(6): p. 1016-1023.
  157. Mackay, A. J., Donaldson, G. C., Patel, A. R., Jones, P. W., Hurst, J. R., and Wedzicha, J. A., *Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012. **185**(11): p. 1218-1224.
  158. Clini, E., Vitacca, M., Foglio, K., Simoni, P., and Ambrosino, N., *Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia*. *European Respiratory Journal*, 1996. **9**(8): p. 1605-1610.
  159. Oga, T., Nishimura, K., Tsukino, M., Sato, S., and Hajiro, T., *Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003. **167**(4): p. 544-549.
  160. Chen, C. Z., Ou, C. Y., Wang, W. L., Lee, C. H., Lin, C. C., Chang, H. Y., and Hsiue, T. R., *Using post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> is better than pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub> in evaluation of COPD severity*. *Copd*, 2012. **9**(3): p. 276-280.
  161. Media, A. S., Persson, M., Tajhizi, N., and Weinreich, U. M., *Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities' influence on mortality in non-small cell lung cancer patients*. *Acta Oncologica*, 2019. **58**(8): p. 1102-1106.
  162. Mannino, D. M., Thorn, D., Swensen, A., and Holguin, F., *Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD*. *European Respiratory Journal*, 2008. **32**(4): p. 962-969.
  163. Chen, W., Thomas, J., Sadatsafavi, M., and FitzGerald, J. M., *Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2015. **3**(8): p. 631-639.
  164. Rezaei, A., Fakharian, A., Ghorbani, F., Idani, E., Abedini, A., and Jamaati, H., *Comparison of high-flow oxygenation with noninvasive ventilation in COPD exacerbation: A crossover clinical trial*. *Clinical Respiratory Journal*, 2021. **15**(4): p. 420-429.
  165. Casanova, C., Cote, C., de Torres, J. P., Aguirre-Jaime, A., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., and Celli, B. R., *Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005. **171**(6): p. 591-597.
  166. Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., and Williams, G. R., *Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults*. *Circulation*, 2004. **110**(10): p. 1245-1250.
  167. Laaksonen, D. E., Lakka, H.-M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T., and Lakka, T. A., *Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus:*

- application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study.* American Journal of Epidemiology, 2002. **156**(11): p. 1070-1077.
168. Lakka, H.-M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., and Salonen, J. T., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.* JAMA, 2002. **288**(21): p. 2709-2716.
  169. Kiani, F. Z. and Ahmadi, A., *Prevalence of different comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease among Shahrekord PERSIAN cohort study in southwest Iran.* Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 1548.
  170. Bott, J., Carroll, M. P., Conway, J. H., Keilty, S. E., Ward, E. M., Brown, A. M., Paul, E. A., Elliott, M. W., Godfrey, R. C., Wedzicha, J. A., Moxham, J., and et al., *Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease.* Lancet, 1993. **341**(8860): p. 1555-1557.
  171. Kramer, N., Meyer, T. J., Meharg, J., Cece, R. D., and Hill, N. S., *Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995. **151**(6): p. 1799-1806.
  172. Brochard, L., Mancebo, J., Wysocki, M., Lofaso, F., Conti, G., Rauss, A., Simonneau, G., Benito, S., Gasparetto, A., Lemaire, F., and et al., *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* New England Journal of Medicine, 1995. **333**(13): p. 817-822.
  173. Windisch, W., Vogel, M., Sorichter, S., Hennings, E., Bremer, H., Hamm, H., Matthys, H., and Virchow, J. C., Jr., *Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO<sub>2</sub>.* Respiratory Medicine, 2002. **96**(8): p. 572-579.
  174. Plant, P. K., Owen, J. L., and Elliott, M. W., *Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1931-1935.
  175. Squadrone, E., Frigerio, P., Fogliati, C., Gregoretto, C., Conti, G., Antonelli, M., Costa, R., Baiardi, P., and Navalesi, P., *Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance.* Intensive Care Medicine, 2004. **30**(7): p. 1303-1310.
  176. Sivasothy, P., Smith, I. E., and Shneerson, J. M., *Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease.* European Respiratory Journal, 1998. **11**(1): p. 34-40.
  177. Tokgoz Akyil, F., Gunen, H., Agca, M., Gungor, S., Yalcinsoy, M., Sucu, P., Akyil, M., and Sevim, T., *Patient Outcome after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Non-invasive Ventilation during Hospitalization.* Archivos de Bronconeumologia, 2016. **52**(9): p. 470-476.
  178. Chen, L., Chen, L., Zheng, H., Wu, S., and Wang, S., *Emergency admission parameters for predicting in-hospital mortality in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnic respiratory failure.* BMC Pulmonary Medicine, 2021. **21**(1): p. 258.
  179. Hartley, T., Lane, N. D., Steer, J., Elliott, M. W., Sovani, M. P., Curtis, H. J., Fuller, E. R., Murphy, P. B., Shrikrishna, D., Lewis, K. E., Ward, N. R., Turnbull, C. D., Hart, N., and Bourke, S. C., *The Noninvasive Ventilation Outcomes (NIVO) score:*

- prediction of in-hospital mortality in exacerbations of COPD requiring assisted ventilation. European Respiratory Journal, 2021. 58(2).*
180. Sprooten, R. T. M., Rohde, G. G. U., Janssen, M., Cobben, N. A. M., Wouters, E. F. M., and Franssen, F. M. E., *Predictors for long-term mortality in COPD patients requiring non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory failure. Clinical Respiratory Journal, 2020. 14(12): p. 1144-1152.*
  181. Slenter, R. H., Sprooten, R. T., Kotz, D., Wesseling, G., Wouters, E. F., and Rohde, G. G., *Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiration, 2013. 85(1): p. 15-26.*
  182. Titlestad, I. L., Lassen, A. T., and Vestbo, J., *Long-term survival for COPD patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2013. 8: p. 215-219.*
  183. Schwarz, S. B., Wollsching-Strobel, M., Majorski, D. S., Magnet, F. S., Mathes, T., and Windisch, W., *[Invasive and Non-Invasive Home Mechanical Ventilation in Germany - A Rapid Development with Large Regional Differences]. Pneumologie, 2021. 75(12): p. 942-949.*

## 7. Anlagen

### Anlage 1

Cox-Regressions-Überlebens-Analyse mit Angabe der Hazard Ratios und der 95%-igen Konfidenzintervalle [HR (95% -KI)]

Parameter	n=	Verstorben	HR (95% - KI)	p-Wert
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage)	151	50	1,02 (1,00; 1,03)	0,074
Alter (Jahre)	151	50	1,04 (1,01; 1,07)	<u>0,008</u>
Größe (cm)	151	50	1,01 (0,97; 1,04)	0,712
Gewicht (kg)	151	50	0,99 (0,98; 1,00)	0,146
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	151	50	0,98 (0,95; 1,01)	0,143
COPD Stadium nach GOLD	139	45	1,35 (0,67; 2,73)	0,386
Raucherstatus	125	37	1,27 (0,77; 2,12)	0,339
ECOG-Score	146	49	2,09 (1,48; 2,95)	<u>0,000</u>
Geschlecht (Referenz: Männer)	151	50	0,52 (0,28; 0,98)	<u>0,033</u>
Geschlecht (Referenz: Frauen)	151	50	1,93 (1,03; 3,63)	<u>0,033</u>
Blutgasanalyse vor NIV-Therapie zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme				
pH-Wert	151	50	0,46 (0,02; 9,13)	0,612
pO <sub>2</sub> (mmHg)	151	50	1,01 (1,00; 1,02)	0,172
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	151	50	1,00 (0,98; 1,02)	0,911
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	151	50	0,99 (0,94; 1,03)	0,555
BE (mmol/L)	149	50	0,99 (0,94; 1,03)	0,562
Lactat (mmol/L)	148	50	1,23 (0,88; 1,74)	0,250
Beatmungsparameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme				
Spitzendruck/ P <sub>insp</sub> / IPAP (mbar)	149	49	0,98 (0,93; 1,03)	0,450
PEEP/EPAP (mbar)	149	49	0,99 (0,85; 1,16)	0,937
VT (L)	148	49	1,00 (1,00; 1,00)	0,913
MV (L)	148	49	1,00 (0,95; 1,06)	0,965
Beatmungsparameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung				
Spitzendruck/P <sub>insp</sub> /IPAP (mbar)	149	49	0,98 (0,92; 1,04)	0,447
PEEP/EPAP (mbar)	149	49	0,94 (0,82; 1,08)	0,402
VT (L)	147	49	1,00 (1,00; 1,00)	0,722
MV (L)	147	49	1,04 (0,97; 1,11)	0,301

Blutgasanalyse zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung				
pH-Wert	141	50	0,32 (0,45; 2,55)	0,092
pO <sub>2</sub> (mmHg)	141	46	1,00 (0,98; 1,02)	0,889
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	141	46	1,02 (0,98; 1,06)	0,262
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	141	46	1,03 (0,96; 1,11)	0,393
BE (mmol/L)	137	46	0,99 (0,91; 1,07)	0,824
Lactat (mmol/L)	140	46	0,89 (0,52; 1,52)	0,667
Erste erfasste Blutgasanalyse nach Krankenhausentlassung				
pH-Wert	92	28	0,00 (0,00; 0,01)	<u>0,001</u>
pH-Wert (Referenz: pH ≥ 7,35)	92	28	4,04 (1,63; 10,0)	<u>0,009</u>
pO <sub>2</sub> (mmHg)	92	28	0,98 (0,96; 1,00)	0,114
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	92	28	1,05 (1,02; 1,08)	<u>0,005</u>
pCO <sub>2</sub> (Referenz: Frauen pCO <sub>2</sub> ≤ 43, Männer pCO <sub>2</sub> ≤ 43)	92	28	2,48 (1,14; 5,38)	<u>0,018</u>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	92	28	1,04 (0,96; 1,12)	0,379
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (Referenz: HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ≤ 30 mmol/L)	92	28	1,80 (0,86; 3,80)	0,120
BE (mmol/L)	92	28	1,00 (0,91; 1,10)	0,981
Lactat (mmol/L)	86	27	0,81 (0,45; 1,44)	0,462
1. Rehospitalisierung nach Krankenhausentlassung	151	50	1,22 (0,68; 2,19)	0,500
CKI				
Charlson-Komorbiditäts-Grad	151	50	0,37 (0,96; 1,95)	0,085
Herzinfarkt	151	50	1,01 (0,45; 2,24)	0,989
Herzinsuffizienz	151	50	1,67 (0,95; 2,93)	0,071
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	151	50	1,24 (0,60; 2,56)	0,563
Apoplex	151	50	2,45 (1,10; 5,46)	<u>0,048</u>
Demenz	151	50	3,67 (1,14; 11,8)	0,068
Ulcerkrankheit	151	50	5,96 (1,83; 19,4)	<u>0,019</u>
Diabetes mellitus	151	50	0,69 (0,38; 1,24)	0,206
Nierenerkrankung	151	50	1,38 (0,75; 2,52)	0,312
Leberwerterhöhung	151	50	1,01 (0,55; 1,87)	0,972
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	151	50	1,05 (0,72; 1,53)	0,811
Schwere Lebererkrankung	151	50	1,71 (0,88; 3,33)	0,205
Beatmungsmodus	147	49	0,80 (0,57; 1,13)	0,220

Beatmungszeit während des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	151	50	1,00 (0,98; 1,03)	0,713
Entlassung mit LTH-NIV-Therapie (Referenz: Non-NIV-Gruppe)	151	50	0,58 (0,33; 1,02)	0,058
Entlassung ohne LTH-NIV-Therapie (Referenz: LTH-NIV-Gruppe)	151	50	1,71 (0,98; 2,99)	0,058

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung in die Gruppen A, B, C und D nach GOLD-Richtlinien [27].....	19
Abbildung 2: Die respiratorische Insuffizienz [26, 107].....	29
Abbildung 3: Algorithmus zur intermittierenden NIV bei fortgeschrittener COPD [107].....	38
Abbildung 4: Übersicht zur Patientenrecherche.....	43
Abbildung 5: Verteilung der COPD-Stadien nach GOLD in der LTH-NIV-Gruppe.....	60
Abbildung 6: Verteilung der COPD-Stadien nach GOLD in der Non-NIV-Gruppe.....	60
Abbildung 7: Komorbiditäten nach CKI in der LTH-NIV-Gruppe.....	63
Abbildung 8: Komorbiditäten nach CKI in der Non-NIV-Gruppe.....	64
Abbildung 9: Initiale pO <sub>2</sub> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.....	68
Abbildung 10: Initiale pCO <sub>2</sub> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich.....	69
Abbildung 11: Initiale HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich.....	70
Abbildung 12: Initiale BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Gruppenvergleich.....	70
Abbildung 13: pO <sub>2</sub> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Gruppenvergleich.....	72

Abbildung 14: pCO <sub>2</sub> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.....	73
Abbildung 15: Vergleich der pCO <sub>2</sub> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen.....	73
Abbildung 16: HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.....	74
Abbildung 17: Vergleich der HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen.....	75
Abbildung 18: BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Gruppenvergleich.....	75
Abbildung 19: Vergleich der BE-Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen.....	76
Abbildung 20: Wiedervorstellung und Verlaufskontrolle nach Krankenhausentlassung über ein 2-Jahres-Follow-up in beiden Studiengruppen.....	77
Abbildung 21: Parameter der Follow-up BGA im Vergleich beider Studiengruppen.....	80
Abbildung 22: Verlaufsbeobachtung über 2 Jahre bei Patienten der LTH-NIV-Gruppe vs. Patienten der Non-NIV-Gruppe (*Patienten der Non-NIV-Gruppe, welche innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 2 Jahren auf eine NIV-Therapie übergeleitet wurden, wobei 1/8 Patienten verstorben ist).....	85
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der LTH-NIV-Gruppe (blau; n=83) und der Non-NIV-Gruppe (orange; n=60) über 24 Monate.....	87

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ATS-Skala [13, 14] .....	11
Tabelle 2: Borg-Dyspnoe-Skala (CR 10) [16, 17].....	12
Tabelle 3: COPD-Stadieneinteilung nach GOLD [27].....	18
Tabelle 4: BODE Index [41].....	19
Tabelle 5: Index zur Lebensqualität nach ECOG [145].....	44
Tabelle 6: Charlson-Komorbiditätsindex [146].....	45
Tabelle 7: Charlson Komorbiditätsgrad [146].....	47
Tabelle 8: Referenzbereiche der Blutgasanalyse [153].....	52
Tabelle 9: Klinische Charakteristika des Gesamtkollektivs.....	59
Tabelle 10: Klinische Charakteristika und demographische Daten der LTH-NIV-Gruppe und der Non-NIV-Gruppe.....	62
Tabelle 11: Vorerkrankungen und Komorbiditätsgrade anhand des CKI im Vergleich zwischen beiden Studiengruppen.....	66
Tabelle 12: Blutgasanalytische Parameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.....	68
Tabelle 13: Vergleich der initialen blutgasanalytischen Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zwischen beiden Studiengruppen.....	71
Tabelle 14: Verlaufs-BGA zur angebotenen Verlaufskontrolle 30 bis 120 Tage	

nach Krankenhausentlassung.....	78
Tabelle 15: Verlaufs-BGA nach der Krankenhausentlassung in beiden Studiengruppen.....	79
Tabelle 16: Beatmungseinstellungen und gemessene Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.....	81
Tabelle 17: Beatmungseinstellungen und gemessene Parameter zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.....	83
Tabelle 18: Prädiktoren für das Versterben in der multivariaten Analyse im Gesamtkollektiv n=151.....	89

## **10. Anhang**

-Danksagung

-Lebenslauf

-Eidesstattliche Erklärung

-Publikation zur Dissertation

## **Danksagung**

Mit der vorliegenden Dissertationsschrift erfüllt sich für mich ein persönlich erstrebtes Ziel und ich bin dankbar für die Unterstützung all jener großartigen Personen, die mich während dieses Vorhabens begleitet haben. Mein aufrichtiger Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. med. Ralf Ewert für die Vergabe des Dissertationsthemas, im Besonderen für die aufgrund meiner notfallmedizinischen Vorgeschichte individuelle Zuweisung des Themas, sodass ich der Literaturrecherche mit großem Interesse begegnen konnte. Ich möchte mich dafür bedanken, dass er mir stets mir beruhigender Zuversicht bezüglich der Fertigstellung der Arbeit begegnet ist, auch wenn ich daran gezweifelt habe.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med. Alexander Heine für die Hilfe bei der Planung der Arbeit, sein in mich gesetztes Vertrauen und die fachliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Anne Obst für ihre Geduld und Freundlichkeit trotz der vielen Nachfragen und ihrer fachlichen Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Mit seinen Ideen, seiner Motivation und seiner Persönlichkeit hat Veit Hustig-Kittler mich immer wieder inspiriert und hat einen besonderen Anteil an der Fertigstellung dieser Dissertation. Ich möchte mich für seine ermutigende und positive Begleitung aufrichtig bedanken.

Ich bedanke mich bei Dr. med. Lars Trenkmann für einige Ideen zu der Arbeit und die kritische Betrachtung der Inhalte.

Mein tief empfundener Dank gilt Sören Henning Toch.

## **Lebenslauf**

- aus veröffentlichter Version entfernt -

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## **Publikation zur Dissertation**

Ewert R, Heine A, Obst A, Koerner K, Hustig-Kittler V, Boesche M, Elhadad M, Stubbe B, Westhoff M. Acute COPD exacerbation treatment with noninvasive ventilation. *Sci Rep.* 2023 Apr 21;13(1):6586. doi: 10.1038/s41598-023-33871-z. PMID: 37085585; PMCID: PMC10121675