

H. Schäfer
S. Ewig
A. Gillissen

Therapie der schweren Exazerbation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Therapy of severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Summary The term acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) reflects an acute worsening of the stable state with an increase in dyspnea, cough, and count or purulence of sputum. The management of an acute exacerbation is guided mainly clinical severity which has implications on the decision of outpatient management, hospital management or intensive care treatment. Cardiopulmonary comorbidity and the number of previous exacerbations are prognostic factors. The first-line therapy of each exacerbation is the intensification of drug-treatment with β_2 -agonists and anticholinergics. Systemic steroids as a short-term course are advocated if hospital-treatment is necessary. Infections of the respiratory tract are a frequent cause of acute exacerbations. However, a colonization with potential pathogenic microorganisms

is found in many patients in the stable state. Antibiotic treatment is justified if cardiopulmonary comorbidity and frequent previous exacerbations are present. The severity of airflow obstruction and the frequency of previous exacerbations are linked to the spectrum of the underlying microorganisms. This should be borne in mind for the choice of the antimicrobial treatment. Noninvasive ventilation in severe exacerbation is able to improve gas-exchange and to reduce the work of breathing. As a consequence the number of intubations and the attributable morbidity and mortality are reduced. If invasive mechanical ventilation is necessary, the potential of dynamic hyperinflation in acute exacerbation has to be considered.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease – acute exacerbation – pharmacotherapy – oxygen therapy – noninvasive mechanical ventilation – mechanical ventilation

Zusammenfassung Unter einer akuten Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) wird im allgemeinen eine akute Verschlechterung mit Zunahme der Dyspnoe, des Hustens oder des Sputums verstanden. Das Management der akuten Exazerbation orientiert sich insbesondere am Schweregrad und dies bedingt die Entscheidung über ambulante, stationäre oder Intensivtherapie. Kardiopulmonale

Komorbidität und die Anzahl vorausgegangener Exazerbationen sind prognostische Faktoren. Die intensivierte antiobstruktive Therapie mit β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika steht im Vordergrund der Pharmakotherapie. Systemische Steroide sollten bei stationär behandelungspflichtiger Exazerbation als Kurzzeittherapie zum Einsatz kommen. Eine häufige Ursache der akuten Exazerbation sind Infektionen der Atemwege, wobei jedoch auch viele Patienten im stabilen Intervall eine Kolonisation aufweisen. Eine antibiotische Therapie ist gerechtfertigt bei kardiopulmonaler Komorbidität und häufigen vorangegangenen Exazerbationen. Das Erregerspektrum wird durch den Schweregrad der Obstruktion und die Häufigkeit der Exazerbationen beeinflusst und die Antibiotikatherapie sollte darauf abgestimmt sein. Durch den Einsatz der nichtinvasiven Beatmungstherapie bei schwerer Exazerbation läßt sich durch die Verbesserung des Gasaustausches und Reduktion der Atemarbeit die Intubationsrate und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität senken. Die invasive Beatmungstherapie sollte dem Zustand der dynamischen Überblähung in der akuten Exazerbation angepaßt sein.

Schlüsselwörter Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – akute Exazerbation – Pharmakotherapie – Sauerstofftherapie – Nichtinvasive Beatmung – Respiratortherapie

Eingegangen: 17. September 1999
Akzeptiert: 6. Oktober 1999

Priv.-Doz. Dr. H. Schäfer (✉)
S. Ewig · A. Gillissen
Medizinische Universitätsklinik
und Poliklinik II
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53105 Bonn
E-mail: haschaef@mail.meb.uni-bonn.de

Definition, Schweregradeinteilung und Ursachen

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bezeichnet einen Zustand mit reduziertem maximalem expiratorischem Atemfluß und meist langsam progredientem Verlauf, wobei chronische Bronchitis oder Emphysem zugrundeliegen mit klarer Abgrenzung gegenüber dem Asthma bronchiale [4, 50]. Die COPD ist eine häufige Erkrankung mit schätzungsweise 10–15 Millionen Patienten in Deutschland und geht mit erheblicher Morbidität und Mortalität einher, insbesondere auch durch Exazerbationen. Die akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist nicht klar definiert. Im allgemeinen wird folgende klinische Konstellation unter diesem Terminus verstanden: eine akute Verschlechterung einer stabilen COPD mit Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Symptome 1. Zunahme der Dyspnoe, 2. des Hustens, 3. der Sputummenge und -purulenz; fakultativ auch eine Zunahme der obstruktiven Nebengeräusche, Flüssigkeitsretention, gelegentlich auch Fieber und Zeichen des Infektes der oberen Atemwege. Die Krankenhausmortalität bei akuter Exazerbation beträgt 10%–14% [15, 24]. Die Langzeit-Prognose ist deutlich eingeschränkt mit einer 1-Jahresmortalitätsrate von ca. 40% [15]. Bei schwerer Exazerbation mit Intensivtherapiepflichtigkeit beträgt die Mortalitätsrate 24% [47].

Grundlegend für das Management der akuten Exazerbation ist eine Orientierung über den Schweregrad, die eine Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Versorgung bzw. Intensivtherapie gestattet. Eine allgemein akzeptierte Schweregradeinteilung existiert nicht. Folgende Kriterien können jedoch herangezogen werden: Symptome, klinische Befunde, Labor- bzw. Blutgasbefunde sowie eine Information über den Zustand des Patienten in der stabilen Situation der COPD vor der Exazerbation. Die Abgrenzung zur Situation des Endstadiums dieser chronischen Erkrankung ist für die Planung weiterer Therapieeskalationen von Bedeutung. Indikation zur stationären Therapie sind neben dem Vorliegen der Symptome der akuten Exazerbation zusätzlich eine relevante Begleiterkrankung, Ödeme, Fieber, progrediente Dyspnoe sowie eine Verschlechterung der Hypoxämie und Hyperkapnie bzw. neu auftretende Hyperkapnie [4]. Schwere Hypoxämie bzw. Zeichen der ventilatorischen Erschöpfung und zunehmende respiratorische Azidose sind Kriterien zur Intensivtherapie [4]. Vor dem Hintergrund einer großen britischen Studie, in der eine kardiopulmonale Komorbidität und mehr als drei Exazerbationen im vergangenen Jahr prädiktive Faktoren für den Ausgang der Exazerbation darstellten [5] empfehlen die Autoren folgende Graduierung: Stadium I=einfache chronische Bronchitis. Stadium II=chronische Bronchitis mit Dyspnoe, Zunahme der Sputummenge und -purulenz (sog. Winnipeg-Kriterien) und Stadium III=wie Stadium II, zusätzlich kardiopulmonale Komorbidität und mindestens drei Exazerbationen pro Jahr [6].

Tab. 1 Ursachen und Differentialdiagnosen bei akuter Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Primär:

- Infektionen der Atemwege (bakteriell oder viral)

Sekundär:

- Exsikkose/Mukostase
- Allergische Reaktionen
- Sedativa
- Pneumonie
- Pneumothorax
- Linksherzinsuffizienz
- Lungenembolie
- Gastroösophagealer Reflux/Aspiration

Die Ursachen der akuten Exazerbation sind vielfältig, wobei häufig jedoch eine Infektion der Atemwege vorliegt [19, 56], entweder primär viral und ggf. sekundär bakteriell superinfiziert oder primär bakteriell [37, 41]. Weitere Ursachen und abzugrenzende Differentialdiagnosen, die entsprechender therapeutischer Intervention bedürfen, sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Das Ziel der therapeutischen Maßnahmen bei akuter Exazerbation ist es, den bestmöglichen Zustand vor dieser Episode zu erreichen. Wenngleich oftmals eine schwere chronische Obstruktion besteht, so ist therapeutischer Nihilismus in der akuten Exazerbation nicht angebracht. Voraussetzung ist zunächst eine Orientierung über den Schweregrad und Entscheidung zur Intensivtherapie (Abbildung 1). Die grundlegenden Elemente der Therapie sind im stationären Bereich: Evaluation der Ursache, Therapie der Obstruktion und antibiotische Therapie, sowie falls erforderlich, sorgfältige Korrektur der Hypoxämie und ggf. der ventilatorischen Insuffizienz.

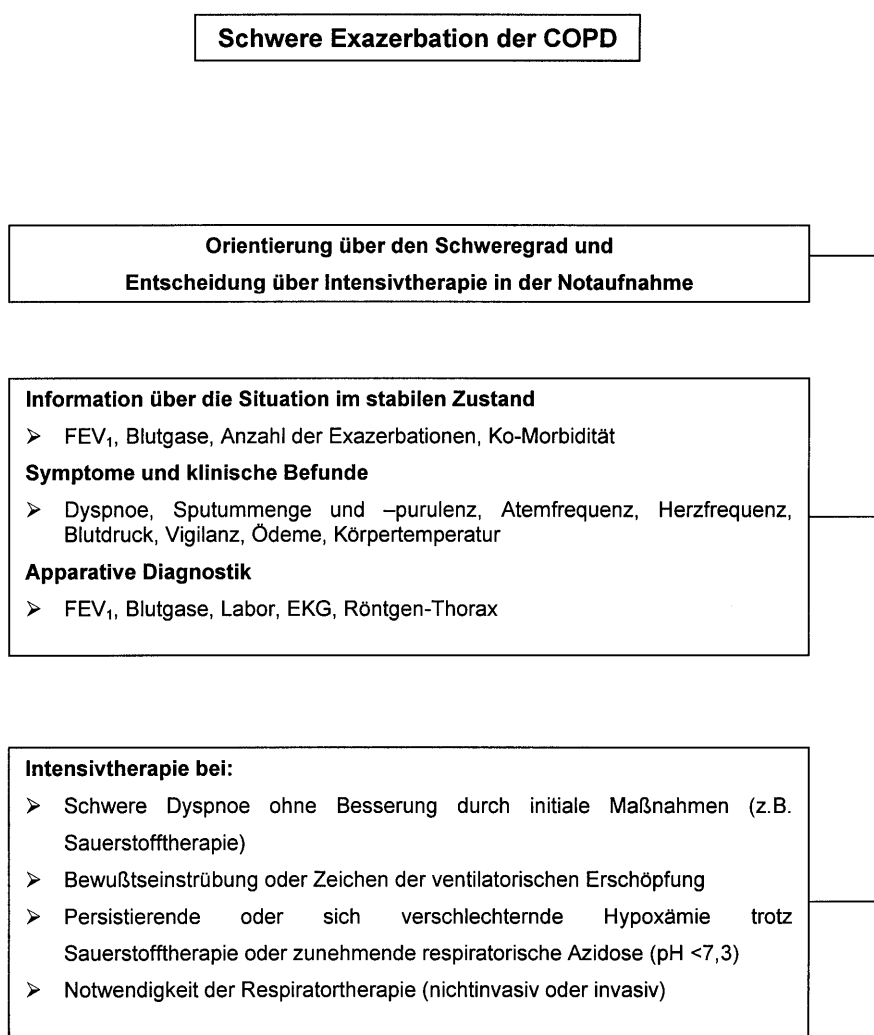
Antiobstruktive Therapie

Da eine akute Exazerbation häufig mit einer Zunahme der Obstruktion bzw. weiterer Abnahme des expiratorischen Atemflusses einhergeht und viele Patienten auch im stabilen Zustand noch eine individuell unterschiedliche Reversibilität der Bronchialobstruktion aufweisen, steht eine antiobstruktive Therapie im Vordergrund der medikamentösen Maßnahmen. In Tabelle 2 sind beispielhaft häufig verwendete Substanzgruppen mit Dosierungen aufgelistet.

β_2 -Sympathomimetika

Mittel der ersten Wahl zur antiobstruktiven Therapie bei allen Schweregraden sind β_2 -Sympathomimetika. Häufig sind höhere Dosierungen bzw. kürzere Applikationsintervalle (alle 30 bis 60 Minuten) als im stabilen Zustand notwendig. Lang-wirksame β_2 -Sympathomimetika sind dabei

Abb. 1 Kriterien zur Schweregradevaluation und Entscheidung zur Intensivtherapie bei exazerbierter COPD.



wegen der Kumulationsgefahr in dieser Situation nicht zu empfehlen. Wichtig ist die korrekte Applikationsweise der Dosieraerosole oder Pulverinhalatoren. Der Therapeut sollte sich hiervon initial selbst überzeugen. Ein Wirksamkeitsvorteil durch Verwendung von Düsenverneblern ist nicht gesichert [54]. Die subkutane oder intravenöse Applikationsweise sollte nur im Ausnahmefall erfolgen, da das Risiko unerwünschter Wirkungen steigt ohne sicheren Wirksamkeitsvorteil gegenüber der inhalativen Applikation.

Anticholinergika

Die antiobstruktive Wirksamkeit von Anticholinergika ist bei optimaler Dosierung mit derjenigen der β_2 -Sympathomimetika vergleichbar, wobei ein kurzfristiger therapeutischer Zugewinn durch eine kombinierte Therapie beider Substanzen gegenüber einer maximalen Dosierung der

Einzelsubstanzen nicht gesichert ist [32]. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweise ist theoretisch ein synergistischer Effekt ohne Zunahme der unerwünschten Wirkungen bei Kombinationstherapie plausibel. Entscheidend ist auch hier die Sicherstellung der korrekten inhalativen Applikation mittels Dosieraerosol. Das häufig verwendete Ipratropiumbromid hat einen Wirkbeginn nach ca. 20 Minuten und ein Wirkungsmaximum nach 30–60 Minuten. Höhere Dosierungen als üblicherweise verwendet werden im allgemeinen gut vertragen [28].

Theophyllin

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der schwächeren antiobstruktiven Wirkung gegenüber β_2 -Sympathomimetika hat die Verwendung von Theophyllin in der akuten Exazerbation nachgeordnete Bedeutung. Es kann zum Einsatz kommen, wenn β_2 -Sympathomimetika

Tab. 2 Auswahl der zur Verfügung stehenden antiobstruktiven Medikamente bei akuter Exazerbation der COPD mit initialen Dosierungen

Medikament	Dosierung
<i>β_2-Sympathomimetika</i>	
Als Dosieraerosol (DA)	
<ul style="list-style-type: none"> • Fenoterol (z. B. Berotec[®] DA 100, 200 μg/Hub) • Salbutamol (z. B. Sultanol[®] DA 100 μg/Hub) • Terbutalin (z. B. Aerodur[®] Turbohaler 500 μg/Hub) 	<p>2 Hübe alle 2–6 Stunden 2 Hübe alle 2–6 Stunden 1–2 Hübe alle 2–6 Stunden</p>
Als Inhalationslösung	
<ul style="list-style-type: none"> • Fenoterol (z. B. Berotec[®] LS 0,1% mit Lösungsspender, 1 ml = 10 Hübe) 	4–8 Trpf. bzw. 2–4 Hübe über Vernebler
Als Injektionslösung	
<ul style="list-style-type: none"> • Terbutalin (z. B. Bricanyl[®] 0,5 mg/ml) • Reproterol (z. B. Bronchospasmin[®] 0,09 mg/ml) • Salbutamol (z. B. Salbulair[®] 0,5 mg/ml) 	<p>0,25–0,5 mg alle 6 Stunden s. c. Dauerinfusion mit 0,09–0,9 mg/h iv. (0,2 μg/kg/min) unter Kontrolle der Herzfrequenz 0,1–0,3 mg i. v. Wiederholung nach 15 min. Dauerinfusion mit 0,3 mg/h i. v.</p>
<i>Anticholinergika</i>	
Als Dosieraerosol (DA)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ipratropiumbromid (z. B. Atrovent[®] DA 20 μg/Hub) 	2–4 Hübe alle 4–8 Stunden
Als Inhalationslösung	
<ul style="list-style-type: none"> • Ipratropiumbromid (z. B. Atrovent[®] LS 0,025% mit Lösungsspender; 0,25 mg/ml = 10 Hübe) 	0,5 mg 3–4 \times täglich über Vernebler
<i>Theophyllin</i>	
Als Injektionslösung	
<ul style="list-style-type: none"> • Z. B. Bronchoparat[®] 200 mg/10 ml, Euphyllong[®] 200 mg/10 ml, Uniphyllin[®] 200 mg/10 ml 	<p>4–5 mg/kg über 30 min. falls keine Vorbehandlung, 2–3 mg/kg über 30 min. falls Vorbehandlung; 0,6–0,9 mg/kg/h als Dauerinfusion bzw. nach Plasmaspiegel</p>
<i>Kortikosteroide</i>	
Als Injektionslösung	
<ul style="list-style-type: none"> • Z. B. Prednisolon (z. B. Solu-Decortin[®] H) 	100–250 mg i. v.
Als orale Präparation	
<ul style="list-style-type: none"> • Z. B. Prednisolon (z. B. Decortin H) 	0,6–1 mg/kg/d in absteigender Dosierung

nicht suffizient inhaliert werden können bzw. diese Therapie nicht ausreichend erscheint. Ein additiver Effekt ist allerdings nicht gesichert [42]. Die Kombination mit intravenösen β_2 -Sympathomimetika sollte wegen der additiven unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen vermieden werden.

Kortikosteroide

In einer mittlerweile als klassisch geltenden Untersuchung, die die gängige Praxis der Steroidgabe begründet, wurde der Effekt von 0,5 mg/kg Methylprednisolon alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 72 Stunden intravenös gegeben bei Patienten mit stationär behandlungspflichtiger akuter Exazerbation und verglichen mit Placebo [1]. Bei 12 von 22 Patienten unter Methylprednisolon fand sich eine Zunahme des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁)

um 40% gegenüber dem Ausgangswert, gegenüber 3 von 21 Patienten unter Placebo [1]. In einer nachfolgenden Untersuchung bei 96 Patienten wurde für 100 mg Methylprednisolon gegenüber Placebo für die Akutbehandlung in der Notaufnahme in den ersten 7 Stunden kein Effekt auf die FEV₁ bzw. die Häufigkeit der stationären Aufnahme belegt [17]. Allerdings erfolgte hier nur eine Einmalgabe mit relativ kurzer Beobachtungszeit. In einer kontrollierten Studie unter Einschluß von 27 ambulant behandelbaren Patienten konnte unter oraler Gabe von initial 60 mg Prednison in absteigender Dosierung über 9 Tage gegenüber Placebo eine signifikant raschere Besserung der Parameter des Gasaustauschs, der FEV₁ und der Dyspnoe sowie eine geringere Rate von Therapieversagern belegt werden [53].

Neben den Akutveränderungen der Parameter des Gasaustauschs und der Obstruktion sind insbesondere Therapieversagen, Beatmungspflichtigkeit, Wiedereinwei-

sung und Langzeitverlauf, Kriterien für oder gegen den Einsatz von Steroiden bei akuter Exazerbation, die in einer großen multizentrischen Studie geprüft wurden [39]. Insgesamt 271 Patienten mit schwerer, stationär behandelungspflichtiger Exazerbation wurden entweder mit systemischen Steroiden über zwei Wochen bzw. über acht Wochen oder mit Placebo therapiert und der Verlauf über 6 Monate nachbeobachtet. Die Rate der Therapieversager war signifikant höher in den Placebogruppe als in den beiden Verumgruppen bezogen auf 30 Tage (33% vs. 23%) und 90 Tage (48% vs. 37%). Die systemische Steroidtherapie war mit einer leicht verkürzten Krankenhausverweildauer assoziiert (8,5 vs. 9,7 Tage). Die 8-Wochen-Therapie hatte keine Vorteile gegenüber der 2-Wochen-Therapie. Zusammenfassend zeigt diese Studie eine Abnahme der Rate der Therapieversager im 90-Tage-Zeitraum durch systemische Steroide um 10 Prozentpunkte bei hospitalisierten Patienten mit Exazerbation. In praktischer Hinsicht ist derzeit der Einsatz systemischer Steroide gerechtfertigt bei stationär behandelungspflichtiger schwerer Exazerbation. Die Therapiedauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Antibiotische Therapie

In etwa der Hälfte der Fälle akuter Exazerbationen liegt eine bakterielle Infektion des Tracheobronchialsystems zugrunde, allerdings lassen sich diese Patienten nicht leicht von nicht-infizierten unterscheiden [56]. Zudem weisen 25–75% der COPD-Patienten eine chronische bakterielle Kolonisation im stabilen Zustand auf [36]. Während der Exazerbation sind die Keimzahlen signifikant höher als im chronisch stabilen Zustand [36]. Bei Patienten mit schwerer, beatmungspflichtiger Exazerbation fand sich mit invasiven bronchoskopischen Verfahren mit 72% eine hohe Rate potentiell pathogener Mikroorganismen, wobei gramnegative Enterobacteriaceae und *Pseudomonas/Stenotrophomonas* spp. in 44% nachgewiesen wurden [52].

Entgegen einer Reihe von Empfehlungen sind allerdings weder die Wirksamkeit von Antibiotika noch die Differentialindikation für verschiedene Antibiotika in der akuten Exazerbation der COPD gesichert [4, 22, 50, 55] und deren Einsatz kontrovers [6, 27]. In einer großen plazebokontrollierten Studie von 362 Exazerbationen bei 173 Patienten mit leichter bis mittelschwerer (jeweils ambulant behandelbarer) Exazerbation fand sich lediglich ein marginaler Effekt mit 63% Ansprechen in der Verumgruppe und 43% in der Placebogruppe, und dies nur für den sog. hypersekretorischen Typ [3]. In einer Metaanalyse von leichten bis mittelschweren Exazerbationen ergab sich ein geringgradiger Vorteil für die Antibiotikagruppen [46]. In praktischer Hinsicht und in Ermangelung valider Daten zur Identifizierung von Subgruppen, die von einer antibiotischen Therapie profitieren, kann derzeit folgendes empfohlen werden: Patienten mit leichter bis mittel-

Tab. 3 Empirische antibiotische Therapie bei COPD mit akuter Exazerbation*

Ambulant behandelbar (keine schwergradige Exazerbation)

- ohne Risikofaktoren**

Aminopenicillin plus β -Lactamase-Inhibitor oder Tetracyclin oder Makrolid (vorzugsweise Azithromycin)

- mit Risikofaktoren**

Grepafloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin

Stationär behandelungspflichtig (initiale Therapie intravenös, orale Therapie so früh wie möglich)

- ohne Risikofaktoren**

Cephalosporin der 2. Generation (z.B. Cefuroxim) oder Aminopenicillin plus β -Lactamase-Inhibitor

- mit Risikofaktoren**

Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Cefotaxim oder Ceftriaxon) oder Chinolon der 3. Generation (z.B. Levofloxacin)

Intensivtherapiepflichtig

Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Cefotaxim oder Ceftriaxon) oder Acylureidopenicillin (z.B. Tazobactam) plus Erythromycin oder Chinolon der 3. Generation (z.B. Levofloxacin)

- Berücksichtigung von *Pseudomonas aeruginosa*
Ceftazidim*** plus Ciprofloxacin

*Bei bekannter Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa**

(unabhängig von Schweregrad und Risikofaktoren)

Ceftazidim*** plus Ciprofloxacin

* Therapie bei Vorliegen der sog. Winnipeg-Kriterien (Zunahme von Dyspnoe, Sputummenge und -purulenz) oder sog. Ball-Stadium III (zusätzlich kardiopulmonale Komorbidität und mindestens drei Exazerbationen pro Jahr)

** FEV₁ < 35%; schwere Komorbidität, > 3 Exazerbationen pro Jahr oder > 10% Penicillin-Resistenzen

*** oder Antipseudomonas-Penicillin oder Imipenem

schwerer und ambulant behandelbarer Exazerbation ohne Komorbidität können zunächst ohne Antibiotika therapiert werden, falls die ärztliche Verlaufskontrolle sichergestellt ist [45]. Der Einsatz ist gerechtfertigt bei Vorliegen der sog. Winnipeg-Kriterien oder Stadium III nach Ball. Patienten mit schwerer Exazerbation und Beatmungspflichtigkeit (invasiv oder nichtinvasiv) sollten antibiotisch therapiert werden.

Für die Differentialindikation zwischen Antibiotika gibt es ebenfalls eine nur geringe Datenbasis. Es bestehen Hinweise darauf, daß das Erregerspektrum durch den Schweregrad der Obstruktion bzw. die Häufigkeit der Exazerbationen und entsprechend durch die Zahl der stationären Aufenthalte beeinflusst wird [16]. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* sind häufige Pathogene [7, 19]. Das initiale antibiotische Regime sollte darauf ausgerichtet sein, so daß ein Cephalosporin der 2. Generation oder Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor bei Penicillin-Resistenzen < 5% die Therapie der Wahl ist. Makrolide weisen mit Ausnahme des Azithromycins eine Wirksamkeit gegenüber Hae-

mophilus influenzae auf. Bei schwerer Obstruktion muß zusätzlich auch mit gramnegativen Enterobacteraceae gerechnet werden [16, 20]. FEV₁ < 50% ist mit einem hohen Risiko von Pseudomonas oder H. influenzae in der Sputumkultur assoziiert [35]. Bei beatmungspflichtigen Patienten sind Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. und Ste-notrophomonas spp. zu berücksichtigen [52]. Tabelle 3 gibt einen Überblick hinsichtlich der Differentialindikation der in Frage kommenden Antibiotika.

Adjuvante Therapie

Verstärkte Mukussekretion und eingeschränkte tracheo-bronchiale Clearance sind häufig bei Patienten mit COPD sowohl im stabilen Zustand als auch in der akuten Exazerbation. Diesbezüglich werden unterschiedliche Maßnahmen mit zweifelhaftem Wert propagiert. Eine verstärkte Flüssigkeitszufuhr führt nicht zu einer verbesserten Mukolyse [48]. Sollte allerdings ein Zustand der Dehydratation vorliegen, der ursächlich mit der akuten Exazerbation assoziiert sein kann, so ist eine entsprechende Rehydratation vorzunehmen. Der Nutzen von Mukolytika ist nicht gesichert und kann generell nicht empfohlen werden [4, 50]. Physiotherapie mit Lagerungsdrainage mit oder ohne Thoraxperkussionstechniken bzw. -vibrations-techniken wird in Anlehnung an Erfahrungen bei Patienten mit Bronchiektasen oder cystischer Fibrose [44] nur bei solchen Patienten mit einer Sputummenge über 25 ml/Tag empfohlen [4]. Die im Gefolge von Hypoxämie, Azidose, Elektrolytimbalancen und der medikamentösen Therapie auftretenden Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, sind nach den entsprechenden Empfehlungen zu therapieren. Eine Thromboseprophylaxe ist insbesondere bei Immobilität zu erwägen.

Sauerstofftherapie

Die im Rahmen der akuten Exazerbation auftretende Hypoxämie ist im wesentlichen auf Imbalancen des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses (V'/Q') zurückzuführen. In der Regel genügen in dieser Situation relativ geringe inspiratorische O₂-Flüsse (1–2 L/min) zur Korrektur. Eine Verschlechterung durch die Sauerstoffgabe kann auf eine Abnahme des Atemminutenvolumens durch Minderung des Atemantriebs oder eine Abnahme der hypoxisch bedingten pulmonalen Vasokonstriktion mit Verschlechterung des V'/Q' zurückzuführen sein. Bei ungenügendem Anstieg des PaO₂ müssen weitere Faktoren wie Atelektase, Pneumothorax, Pneumonie oder Lungenembolie berücksichtigt werden.

Die Sauerstoffgabe kann durch verschiedene Techniken erfolgen. Als einfachste Maßnahmen sind eine Nasen-

Tab. 4 Orientierende Einstellung der initialen O₂-Flußrate entsprechend dem Grad der Hypoxämie

PaO ₂ (mmHg) bei Raumluft	FiO ₂ (%)	O ₂ -Fluß (L/min)
50	24	1
45	28	2
40	32	3
35	35	4

sonde, Nasen-Rachensonde oder eine Sauerstoffbrille verfügbar. Der Nachteil bei dieser Methode besteht in der Inkonstanz der FiO₂ durch Beeinflussung infolge Mundatmung, Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Generell kann die Abschätzung der FiO₂ hierbei nach folgender Formel erfolgen [4]:

$$FiO_2 = 20\% + (4 \times O_2 \text{ in L/min})$$

Für Patienten, die Nasensonden nicht tolerieren oder vorwiegend durch den Mund atmen, stehen Gesichtsmasken zur Verfügung. Bei einem O₂-Fluß von 6–10 L/min wird eine FiO₂ von 35–55% erreicht. Zur Auswaschung von CO₂ sind O₂-Flüsse > 5 L/min notwendig. Zur Sicherstellung einer konstanten und akkuraten FiO₂ ist die Verwendung sog. Venturi-Masken zu empfehlen. Hierbei wird durch hohe Sauerstoffflüsse ein fixes Verhältnis von Sauerstoff und Raumluft mit einer konstanten FiO₂ bis ca. 50% gewährleistet. Falls höhere FiO₂ notwendig sind, ist die Verwendung von dicht sitzenden Gesichtsmasken mit Reservoir und Ventil zur Verhinderung einer Rückatmung möglich. Hiermit ist die Erzielung einer FiO₂ bis zu 90% möglich, allerdings steigt hierdurch das Risiko einer CO₂-Retention.

Generell besteht bei der Applikation von Sauerstoff die Gefahr der CO₂-Retention durch Wegnahme des hypoxiebedingten Atemantriebs mit Verminderung der Ventilation, wobei dies im Rahmen der akuten Exazerbation häufiger zutage treten soll als in einer stabilen Phase der Grunderkrankung [2]. Es sollte daher bei Einleitung der Sauerstofftherapie im Rahmen der akuten Exazerbation eine engmaschige Kontrolle der Blutgase (alle 30 Minuten) und Beginn mit niedrigen O₂-Flüssen erfolgen. Als Zielvorgabe ist ein PaO₂ zwischen 60–65 mmHg anzustreben ohne exzessiven Anstieg des PaCO₂ (< 10 mmHg Anstieg) bei einem pH > 7,25 [4]. Hierbei können die in Tabelle 4 angegebenen Werte eine Orientierung zur Einstellung sein.

Beatmungstherapie

Der Respiratoreinsatz im Rahmen der akuten Exazerbation hat zum Ziel, den pulmonalen Gasaustausch zu verbessern, die alveoläre Ventilation sicherzustellen und die Atem-

muskulatur zu entlasten. Neben der Hypoxämie aufgrund des verschlechterten V'/Q' stehen die durch die Bronchokonstriktion, die Schleimhautentzündung und die Mukostase bedingten mechanischen Veränderungen mit Zunahme der Resistance im Vordergrund. Die Tachypnoe bei verlängertem Expirium führt dabei häufig zum Phänomen der dynamischen Überblähung mit Entwicklung eines sog. intrinsischen positiven endexpiratorischen Drucks (iPEEP). Da endexpiratorisch die funktionelle Residualkapazität passiv nicht erreicht wird, bedeutet dies eine weitere Zunahme der Atemarbeit insbesondere zu Beginn der Inspiration mit weiterer Verschlechterung der Ventilation [23]. In einer solchen Situation ist insbesondere auf die Vermeidung eines Barotraumas durch die Beatmungstherapie zu achten.

Ca. 25% der hospitalisierten Patienten mit akuter Exazerbation werden intubationspflichtig mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% nach Krankenhausentlassung [49]. Die Indikation zum Einsatz der Respiratortherapie bei akuter Exazerbation ist nicht klar definiert und in der Regel im individuellen Fall zu stellen. Als Entscheidungshilfe können folgende Kriterien gelten: persistierende Hypoxämie trotz Sauerstoffgabe, progrediente Tachypnoe und Zeichen der Atemmuskelererschöpfung, Hyperkapnie und/oder respiratorische Azidose, Verwirrtheit, hämodynamische Instabilität.

Nichtinvasive Beatmungstherapie (NIMV: non-invasive mechanical ventilation)

Mittlerweile wurden mehrere randomisierte Studien mit einer nichtinvasiven Beatmungstherapie (NIMV: non-invasive mechanical ventilation) durchgeführt, die bis auf eine Ausnahme [8] einen positiven Effekt dieser Therapieform gegenüber der alleinigen konventionellen medikamentösen Therapie in Bezug auf die Besserung des Gasaustausches und die Intubationsvermeidung zeigten [9, 12, 13, 31]. Bei hoch selektionierten COPD-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz konnte die Intubationsrate, die Dauer der Hospitalisation und die Krankenhausmortalität von 29% auf 9% durch die NIMV gesenkt werden [12]. Dabei stand die Senkung der Mortalitätsrate in direktem Zusammenhang mit der Reduktion der Intubationsrate der NIMV-therapierten Patienten [12]. Ob die Langzeitprognose dieser Patienten durch die NIMV beeinflusst wird, ist nicht sicher geklärt [14]. Aufgrund der nicht notwendigen Sedierung, der geringeren Immobilisierung und der geringeren Infektionsgefahr ist das potentielle Risiko gegenüber der invasiven Beatmung mit oraler oder nasaler Intubation vermindert. Zum Zusammenhang zwischen Infektionsrisiko und invasiver oder nichtinvasiver Beatmung zeigte eine kürzlich publizierte Kohortenstudie bei 761 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz infolge exazerbierter COPD, Hypoventilation, Lungenödem oder Pneumonie ein vermindertes Risiko für nosokomiale Pneu-

monien (Inzidenz 4,4 vs. 13,2 per 1000 Patienten-Tage) und nosokomiale Infektionen (Inzidenz 14,2 vs. 30,3 per 1000 Patienten-Tage) bei nichtinvasiver Beatmung gegenüber invasiver Beatmung [40].

Derzeit kann der Einsatz der NIMV bei schwerer Exazerbation der COPD als etabliert gelten [29]. Kontraindikationen zur NIMV sind der unkooperative Patient, ausgeprägte Verschleimung mit Notwendigkeit zur häufigen Absaugung und hämodynamische Instabilität. In der Regel finden in der praktischen Anwendung konfektionelle Nasenmasken oder komplette Gesichtsmasken Verwendung. Der Modus des Beatmungsverfahrens scheint keinen erkennbaren Einfluß auf die Effektivität in Bezug auf die Verbesserung des Gasaustausches zu haben [34] und die Wahl sollte den individuellen Bedürfnissen und Erfahrungen angepaßt sein. So stehen assistiert-kontrollierte Verfahren mit Druck- oder Volumenvorgabe und druckunterstützte Verfahren sowie CPAP (continuous positive airway pressure) zur Verfügung. Die druckgesteuerten Verfahren haben den Vorteil einer besseren Kompensation von Maskenleckagen. Wenngleich die Atemarbeit durch assistiert-kontrollierte Verfahren effektiver vermindert wird, so werden häufig die druckunterstützten Verfahren besser toleriert [26]. Auch die Dauer der NIMV ist nicht einheitlich. In den meisten Studien wird eine tägliche Dauer von im Mittel 6 Stunden über einen Zeitraum von 1–7 Tagen angegeben, in der Regel bis zur deutlichen und stabilen Verbesserung der Hyperkapnie [49]. Eine engmaschige Überwachung des Patienten und der Blutgase muß gegeben sein. Als Faustregel kann gelten, daß bei einer nicht zu erzielenden Verbesserung der Blutgase nach 30–60 Minuten NIMV oder einer weiteren Verschlechterung der klinischen Situation die Indikation zur Intubation und invasiven Beatmung überprüft werden sollte.

Invasive Beatmungstherapie

Bei Notwendigkeit der invasiven Beatmung sollte ein möglichst großlumiger Tubus ($\varnothing \geq 8$ mm) und eine orale Intubation gewählt werden. Da in dieser Situation häufig eine extrem gesteigerte Atemarbeit mit stark belasteter Atempumpe vorliegt, erscheint eine komplette Entlastung derselben durch kontrollierte Beatmung über einen Zeitraum von 24–48 Stunden sinnvoll [33]. Während dieser Zeit besteht Spielraum zur Optimierung der medikamentösen Therapie inklusive Verneblung über das Schlauchsystem in entsprechend effektiver Dosierung und ggf. bronchoskopische Sekretabsaugung. Eine tiefe Sedierung oder Relaxierung sollte vermieden werden. Zur Erzielung einer suffizienten Oxygenierung mit $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg bzw. $\text{SaO}_2 > 90\%$ sind in der Regel FiO_2 zwischen 25–50% ausreichend. Die Korrektur einer respiratorischen Azidose sollte mit Zurückhaltung erfolgen, da viele Patienten mit COPD über längere Zeit eine metabolische Kompensation entwickelt haben. Der Versuch einer raschen Normalisie-

Tab. 5 Besonderheiten der Respiratortherapie bei exazerbierter COPD

Reduktion der Atemarbeit bzw. Entlastung der Atempumpe

- Frühzeitiger Einsatz der nichtinvasiven Beatmung
- Verminderung der Atemwegswiderstände (großlumiger Tubus)
- Ggf. niedriger externer PEEP zur Kompensation des intrinsischen PEEP

Vermeidung der dynamischen Lungenüberblähung und des Barotraumas

- Begrenzung des endinspiratorischen Beatmungsdrucks auf 35 cm H₂O
- Niedrige Atemhubvolumina (7–10 ml/kg Körpergewicht)
- Ausreichend lange Expirationszeit (I : E-Verhältnis 1 : 1,5–1 : 3)
- Hohe inspiratorische Atemflußgeschwindigkeit
- Kontrolle des intrinsischen PEEP

rung des pH durch Steigerung des Atemminutenvolumens birgt die Gefahr der weiteren Zunahme der dynamischen Überblähung. Die Verminderung der dynamischen Überblähung und Vermeidung eines Barotraumas sind neben der Oxygenierung die wesentlichen Ziele der Beatmungstherapie (Tabelle 5). Hierzu werden nach Möglichkeit niedrige Atemzugvolumina (V_T 7–10 ml/kg Körpergewicht) und niedrige Atemfrequenzen gewählt. Das resultierende Atemminutenvolumen (V_E) sollte ebenfalls relativ niedrig ausfallen. Bei einem hohen Inspirationsfluß (V_I) sollte eine möglichst lange Expirationszeit bzw. ein deutlich verlängertes Inspirations/Expirationsverhältnis (I : E 1 : 1,5–1 : 3) gewählt werden. Der endinspiratorische Atemwegsdruck (P_{plat}) sollte 35 cm H₂O nicht überschreiten. Ein solchermaßen gewähltes Regime der kontrollierten Hypoventilation führt meist zur sog. permissiven Hyperkapnie [21, 51], wobei die Azidose aufgrund der vorbestehenden metabolischen Kompensation häufig nicht ausgeprägt ist und bei $pH \geq 7,2$ per se nicht behandlungsbedürftig ist.

Mit Zurückhaltung sollte die Applikation eines externen PEEP (ePEEP) erfolgen, da hierdurch unter Umständen die dynamische Überblähung weiter verschlechtert werden kann. Unter engmaschiger Kontrolle, insbesondere des iPEEP und des P_{plat} , kann die Zugabe eines niedrigen ePEEP zur Kompensation des iPEEP beitragen, insbesondere bei expiratorischer Flußlimitierung (Rossi 1995). Unter assistierter bzw. druckunterstützter Beatmung kann die Zugabe eines ePEEP auch zur Verbesserung der Atemarbeit beitragen. Allerdings ist bei diesem Modus besonders auf die Interaktion von Patient und Respirator zu achten, da bei Einstellung einer zu geringen Triggersensitivität eine sog. Autotriggerung mit Verschlechterung der dynamischen Überblähung resultieren kann. Andererseits kann eine zu hohe Triggerschwelle zu ineffektiven Atemmanövern führen bzw. die Atemarbeit weiter erhöhen. Zu bedenken ist, daß der Grad der dynamischen Überblähung die Triggersensitivität durch das Verhältnis von Alveolar- druck bzw. Muskeldruck und iPEEP beeinflusst [25]. Die proportional-assistierte Beatmung (PAV: proportional as-

sist ventilation) in der invasiven oder nichtinvasiven Anwendung soll durch Rückkopplung während des Atemzyklus zu einer proportional der Atemanstrengung des Patienten individuell angepaßten Fluß- bzw. Volumen- oder Druckgenerierung führen [57].

Entwöhnung vom Respirator (Weaning)

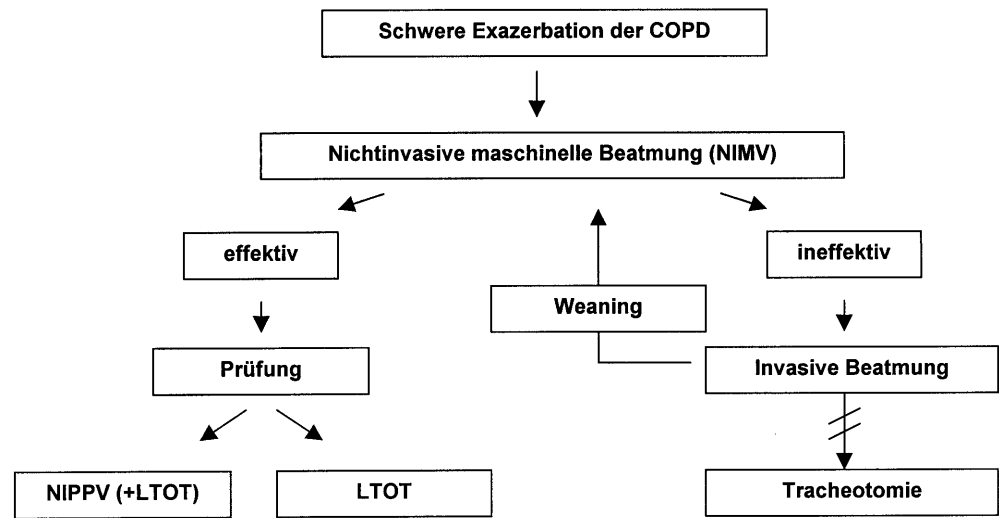
Da das weaning bereits mit der Intubation beginnt und gerade COPD-Patienten weaning-Probleme mit häufigen Re-Intubationen und letztlich vermeidbaren Tracheotomien und Langzeitbeatmungen bereiten können, sollte relativ rasch Klarheit über das individuelle Entwöhnungskonzept bestehen. Die bislang vorliegenden kontrollierten Studien lassen aufgrund methodischer Schwierigkeiten und der Heterogenität des Patientenkollektivs keine sichere Aussage über das optimale Entwöhnungskonzept insbesondere für COPD-Patienten zu [11, 18]. Zu unterscheiden ist zunächst zwischen Extubation und weiterer Notwendigkeit der Respiratortherapie, die auch nichtinvasiv gestaltet werden kann. So wurde in einer Studie mit 39 kooperativen COPD-Patienten, bei denen der Versuch einer T-Stück-Atmung gescheitert war, eine weaning-Prozedur mit druckunterstützter Beatmung verglichen mit Extubation und NIMV [38]. Letztere führte zur schnelleren und erfolgrei- cheren Entwöhnung vom Respirator [38].

Aufgrund der pathophysiologischen Überlegung, daß in der Regel das hyperkapnische Atempumpversagen des COPD-Patienten zur invasiven Beatmung führt und das grundsätzliche Problem der chronisch belasteten Atempumpe fortbesteht, macht es Sinn, die Entwöhnung dieser Patienten nicht in Form einer schrittweisen Verringerung der Beatmungsunterstützung zu gestalten, sondern in Form von entlastenden Phasen mit kontrollierter Beatmung im Wechsel mit Spontanatmung über ein T-Stück oder druckunterstützte Beatmung, wobei diese Phasen sukzessive verlängert werden [30]. Dies setzt die Kooperation des wachen Patienten sowie die Verwendung eines möglichst großlumigen Tubus bei Spontanatmung voraus. Ein bestehendes Tracheostoma sollte zur Förderung der Hustenclearance nach Möglichkeit frühzeitig verschlossen werden, ggf. unter Verwendung entsprechender Platzhaltertubi. Ein solches Vorgehen erlaubt dann auch eine Überführung des Patienten in die nichtinvasive Heimbeatmung, falls dies notwendig sein sollte. In Abbildung 2 ist schematisch die Strategie bei schwerer Exazerbation unter Einschluß der NIMV aufgezeigt.

Schlußbetrachtung

Ein adäquates Management der Exazerbation bei COPD basiert zunächst auf einer Einschätzung des Schweregrades und damit der Entscheidung zur ambulanten, sta-

Abb. 2 Schematische Vorgehensweise zum Respiratoreinsatz bei Exazerbation (NIPPV: nichtinvasive intermittierende Beatmungstherapie, noninvasive positive pressure ventilation, LTOT: Sauerstofflangzeittherapie, long-term oxygen therapy)



tionären oder Intensivtherapie. Die Kenntnis der Vorgeschichte und die klinische Untersuchung sind dabei wegweisend. Bei ambulanter Therapie sollte eine Überprüfung nach 24–48 Stunden erfolgen. Eine Pharmakotherapie ist stufenweise einzusetzen, wobei β_2 -Sympathomimetika grundlegend sind. Der Einsatz von Kortikosteroiden und Antibiotika bedarf weiterer Evaluation, wobei die stationäre Behandlungspflichtigkeit bzw. Intensivtherapiepflichtigkeit vorwiegende Einsatzbereiche sind. Unter stationären Bedingungen ist die Sauerstofftherapie zur Korrektur der Hypoxämie mit entsprechendem Monitoring ein

wesentlicher Faktor. Der frühzeitige Einsatz der nichtinvasiven Beatmungstherapie im Setting der Intensivstation ist etabliert. Eine invasive Beatmung sollte der Situation der dynamischen Überblähung angepaßt sein. Hinsichtlich der optimalen Therapie der akuten Exazerbation und insbesondere der Differentialindikation der Steroide und Antibiotika bleiben offene Fragen. Gefordert bleibt in jedem Fall ein erfahrenes ärztliches Urteil insbesondere in der Abschätzung der individuellen Prognose und der Abgrenzung gegenüber dem Endzustand der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung.

Literatur

1. Albert RK, Martin TR, Lewis SW (1980) Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 92: 753–758
2. Anthonisen NR (1982) Hypoxemia and O₂ therapy. *Am Rev Respir Dis* 126: 729–733
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA (1987) Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106: 196–204
4. ATS Statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (1995) *Am J Respir Crit Care Med* 152: S77–S120
5. Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R (1995) Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 88: 61–68
6. Ball P (1996) Infective pathogenesis and outcomes in chronic bronchitis. *Curr Opin Pulm Med* 2: 181–185
7. Ball P, Make B (1998) Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. *Chest* 113: S199–S204
8. Barbe F, Toores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AGN (1996) Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9: 1240–1245
9. Bott J, Carroll MP, Conway JH (1993) Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 241: 1555–1557
10. British Thoracic Society (1997) Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 52 (Suppl. 5): S1–S28
11. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rezik N, Gasparetto A, Lemaire F (1994) Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 896–903
12. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333: 817–822
13. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S (1998) Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 114: 1636–1642

14. Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, Aiolfi S, Scoseti S, Nava S, Gandola L (1996) Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 9:422–430
15. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA for the SUPPORT investigators (1996) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154:959–976
16. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 113:1542–1548
17. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D (1989) A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 95:563–567
18. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverde I, Fernandez R, De La Cal MA, Benisto S, Tomas R, Carriedo D, Macias S, Blanco J (1995) A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 332:345–350
19. Ewig S, Soler N, Torres A (1999) Chronic obstructive pulmonary disease and infection: from stable patients to pneumonia. *Clin Pulm Med* 6:1–8
20. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Dormart Y, Dombret MC, Bornet M, Gilbert G (1990) Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142:1004–1008
21. Feibl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia: how permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
22. Ferguson GT, Cherniack RM (1993) Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 328:1017–1022
23. Fleury B, Murciano D, Talamo C, Aubier M, Pariente R, Milic-Emili J (1985) Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 132:822–827
24. Fuso L, Incalzi RA, Pistilli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, Gliozzo F, Ciappi G (1995) Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 98:272–277
25. Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D (1993) Effect of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Int Care Med* 19:197–203
26. Girault C, Richard JC, Chevron V (1997) Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 111:761–768
27. Gonzales R, Sande MA (1995) What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 345:665–666
28. Hockey B, Johnson NM (1985) A comparison of three high doses of ipratropium bromide in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 79:379–384
29. Keenan SP, Brake D (1998) An evidence-based approach to noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 14:359–372
30. Köhler D, Schönhofer B (1994) Weaning nach Langzeitbeatmung bei Patienten mit erschöpfter Atempumpe – ein neues Behandlungskonzept. *Med Klinik* 89:11–15
31. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS (1995) Randomized, prospective trial of nasal ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1799–1806
32. Kuhl DA, Agiri OA, Mauro LS (1994) Beta-agonists in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 28:1379–1388
33. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ (1995) Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol* 79:539–546
34. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clark C, Wedzicha JA (1994) Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tensions. *Thorax* 49:1222–1224
35. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M and Study Group of Bacterial Infection in COPD (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 116:40–46
36. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morena J, Ausina V (1995) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1316–1320
37. Murphy TF, Sethi S (1992) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 146:1067–1083
38. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F (1998) Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128:721–728
39. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan N (1999) Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 340:1941–1947
40. Nouridine K, Combnes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC (1999) Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intens Care Med* 25:567–573
41. Philit F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M, Brune J, Cordier JF (1992) Infectious agents associated with exacerbations of chronic obstructive bronchopneumopathies and asthma attacks. *Rev Mal Respir* 9:191–196
42. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LS, Harmon KR, Abel J, Niewoehner D (1987) Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 107:305–309
43. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G (1995) Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) *Int Care Med* 21:522–536
44. Rossman CM, Waldes R, Sampson D, Newhouse MT (1982) Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 126:131–135
45. Sachs APE, Koeter GH, Groenier KH, van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B (1995) Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive airways disease in general practice. *Thorax* 50:758–763

46. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D (1995) Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 273:957–960
47. Seneff MG, Douglas P, Wagner P, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus A (1995) Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 274:1852–1857
48. Shim C, King M, Williams MH (1987) Lack of effect of hydration on sputum production in chronic bronchitis. *Chest* 92:679–682
49. Shneerson JM (1996) The changing role of mechanical ventilation in COPD. *Eur Respir J* 6:393–398
50. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J (1995) ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 8:1398–1420
51. Slutsky A (1993) Mechanical ventilation. ACCP consensus conference. *Chest* 104:1833–1859
52. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1498–1505
53. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ (1996) Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 154:407–412
54. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM (1997) Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 157:1736–1744
55. Wettengel R, Böhning W, Cegla U, Criege C, Fichter J, Geisler L, Fabel H, Köhler D, Konietzko N, Lindemann H, Magnussen H, Matthys H, Meister R, Morr H, Nolte D, Petro W, Schultze-Werninghaus G, Sill V, Sybrecht G, Wiesner B, Worth H (1995) Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Med Klin* 90:3–7
56. Wilson R (1998) The role of infection in COPD. *Chest* 113:242S–248S
57. Younes M (1994) Proportional assist ventilation. In: Tobin MJ: Principles and Practice of Mechanical Ventilation. Mc-Graw-Hill, New York 349–370