

Prognosefaktoren bei Patienten mit COPD mit chronisch-hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und außerklinischer Beatmungstherapie

Mögliche Implikationen für die tägliche Praxis

Prognostic Factors for COPD Patients with Chronic Hypercapnic Respiratory Failure and Home Ventilation
Possible Implications for Daily Routine

Autoren

S. Budweiser¹, R. A. Jörres², F. Heinemann¹, M. Pfeifer^{1,3}

Institute

¹ Zentrum für Pneumologie, Klinik Donaustauf, Kooperierende Lehr- und Forschungseinrichtung der Universität Regensburg

² Institut und Poliklinik für Arbeits-, Umwelt- und Sozialmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum der Universität Regensburg

eingereicht 2. 7. 2009
akzeptiert nach Revision
16. 7. 2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214993
Pneumologie 2009; 63:
484–491 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Stephan Budweiser
Klinik Donaustauf,
Zentrum für Pneumologie
Ludwigstraße 68
93093 Donaustauf
stephan.budweiser@klinik.uni-
regensburg.de

Zusammenfassung

Die Prävalenz der Patienten mit schwerer COPD und chronisch hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz (CHRI), die einer außerklinischen Beatmung zugeführt werden, hat erheblich zugenommen. Im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung erscheint eine multidimensionale Betrachtung sinnvoll. Der Basenüberschuss (BE) reflektiert die langfristige metabolische Kompensation der chronischen Hyperkapnie und stellt einen vielversprechenden, leicht fassbaren und integrativen Parameter der CHRI dar. Dieser konnte zusätzlich zu Ernährungsstatus und Lungenüberblähung als unabhängiger Prädiktor des Langzeitüberlebens detektiert werden. Darüber hinaus sind in Zusammenschau mit der Literatur sowohl zur Krankheitseinschätzung als zur Verlaufsbeurteilung weitere Marker sowie häufige Komorbiditäten zu berücksichtigen. Dementsprechend sollte auch die Entscheidung für eine außerklinische Beatmung nicht nur auf der Basis von Symptomen bzw. der chronischen Hyperkapnie erfolgen, sondern auch Faktoren einbeziehen, welche die Schwere der Erkrankung in spezifischer Weise abbilden. Retrospektive Daten deuten zudem daraufhin, dass auch COPD-Patienten mit wiederholten hyperkapnischen Dekompensationen oder nach prolongierter Beatmungsentwöhnung für eine außerklinische Beatmung infrage kommen. Dies ist allerdings noch in prospektiven Studien weiter zu evaluieren.

Einleitung

Epidemiologie

Großen epidemiologischen Studien zufolge ist die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Basierend auf neueren spirometrischen Daten ist weltweit – mit offensichtlichen geogra-

Abstract

The prevalence of patients with severe COPD and chronic hypercapnic respiratory failure (CHRF) receiving non-invasive home ventilation has greatly increased. With regard to disease severity, a multidimensional assessment seems indicated. Base excess (BE), in particular, reflects the long-term metabolic response to chronic hypercapnia and thus constitutes a promising, easily accessible, integrative marker of CHRF. In fact, BE as well as nutritional status and lung hyperinflation have been identified as independent predictors of long-term survival. In addition and in a review with the literature, a broad panel of indices including frequent comorbidities are helpful for assessment and monitoring purposes of patients with CHRF. Accordingly, in view of the patients' individual risk profile, the decision about the initiation of NIV should probably not rely solely on symptoms and chronic persistent hypercapnia but include a spectrum of factors that specifically reflect disease severity. Owing to the physiologically positive effects of NIV and according to retrospective data, patients with COPD and recurrent hypercapnic respiratory decompensation and patients with prolonged mechanical ventilation and/or difficult weaning could also be considered for long-term non-invasive ventilation. This, however, has to be corroborated in future prospective trials.

phischen Unterschieden – davon auszugehen, dass sich die Prävalenz einer COPD bei Personen über 40 Lebensjahren zwischen 2,6 und 22,2% bewegt, sofern man ein Krankheitsstadium von mindestens II gemäß der Klassifikation der Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) zugrundelegt [1]. Da das Auftreten einer COPD zum einen an das Lebensalter gekoppelt ist, zum anderen schwergradig Erkrankte von

den Fortschritten der Medizin infolge einer Reduktion der Sterblichkeit profitieren, ist anzunehmen, dass die Häufigkeit der Erkrankung generell und somit auch diejenige höherer Krankheitsstadien weiter zunehmen werden. Als weitere Folge steht zu erwarten, dass auch die Zahl derjenigen Patienten ansteigen wird, die eine respiratorische Insuffizienz aufweisen und einer effektiven, durch hinreichende klinische Evidenz abgesicherten Therapie bedürfen.

Therapie der chronisch respiratorischen Insuffizienz

Bei Patienten mit COPD und ausgeprägter chronischer Hypoxämie, d. h. einem PaO_2 -Partialdruck von ≤ 55 mm Hg unter Ruhebedingungen, gilt die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie (long-term oxygen therapy, LTOT) als gut belegt, da eindeutige Überlebensvorteile in randomisiert-kontrollierten Studien aufgezeigt wurden. Dies ist in neueren Übersichtsarbeiten oder Leitlinien umfassend dargestellt [2, 3]. Demgegenüber gilt der klinische Nutzen der langfristigen, außerklinischen, nicht-invasiven Beatmungstherapie (non-invasive ventilation, NIV) bei Patienten mit schwergradiger COPD und chronischer Hyperkapnie nicht als zweifelsfrei erwiesen [4]. Dies ist insofern bemerkenswert, als diese Patienten mit ca. 34% europaweit einen großen Anteil außerklinisch beatmeter Patienten und in einigen europäischen Ländern sogar die häufigste Indikation stellen [5]. Immerhin ergaben sich in neueren – wenn auch überwiegend nicht-kontrollierten oder retrospektiven – Untersuchungen vermehrt Hinweise darauf, dass die außerklinische NIV bei Patienten mit COPD neben einer Verbesserung physiologischer und funktioneller Kenngrößen [6–9] auch zu Verbesserungen in wichtigen klinischen Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQL) [10] oder der Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen [11] führen kann. Demgegenüber ist die Datenlage nach wie vor widersprüchlich, was die mögliche Verbesserung des Langzeit-Überlebens von Patienten mit COPD durch NIV anbelangt [12–15].

Eine nähere Analyse der publizierten Daten legt als wahrscheinlichste Erklärung nahe, die Diskrepanzen zumindest teilweise auf eine ineffektive Beatmung zurückzuführen, insbesondere eine zu niedrige inspiratorische Druckunterstützung sowie eine inadäquate Therapieadhärenz [13–15]. Darüber hinaus ist es offensichtlich, dass die Auswahl der Patienten in der jeweiligen Untersuchung in kritischer Weise das Ergebnis beeinflussen kann und welche Patienten langfristig von einer NIV profitieren könnten; dies gilt vermutlich vor allem für den Endpunkt „Überleben“. Auf der Grundlage der pathophysiologischen Mechanismen, welche der chronisch-ventilatorischen Insuffizienz zugrunde liegen [16], wird eine symptomatische chronische Hyperkapnie derzeit als wichtigste Indikationskenngröße für die Einleitung einer NIV angesehen. Jedoch sollte man im Auge behalten, dass die Hyperkapnie per se bislang keineswegs in konsistenter Weise als negativer Prädiktor für das Langzeitüberleben etabliert werden konnte. Vielmehr ist die Datenlage hierzu widersprüchlich und lässt keine eindeutigen Schlüsse zu [17–20]. Zudem erscheint es im Hinblick auf die COPD als multidimensionale Systemerkrankung geboten, nicht auf einzelne Kenngrößen zu fokussieren, die den Schweregrad der Erkrankung abbilden sollen, sondern ein Spektrum von Risikofaktoren heranzuziehen, wenn wichtige therapeutische Entscheidungen, beispielsweise über die Einleitung einer NIV, zu treffen sind. Gleiches gilt auch für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung.

Andererseits sollte man die Möglichkeit in Rechnung stellen, dass auch bereits etablierte, mehrere Kenngrößen umfassende Prognosescores wie etwa der BODE-Score [21] bei diesen Patienten nicht notwendigerweise das in der Praxis erreichbare Optimum darstellen, um eine hinreichend genaue Beschreibung des klinischen Zustandes zu liefern. Mit Blick auf die insgesamt hohe Mortalität von Patienten mit schwergradiger COPD und respiratorischer Insuffizienz einerseits, ihre unverkennbare klinische Heterogenität andererseits erscheint eine weitere Präzisierung des individuellen Risikoprofils möglich und wünschenswert. Hierbei könnten beispielsweise Kenngrößen zur Beschreibung der Gasaustauschkapazität und der Reaktion des Organismus auf Hyperkapnie, Kenngrößen der Ventilation und Auslastung der Atemmuskulatur sowie systemische Marker einen Platz finden.

Prädiktoren des Langzeit-Überlebens bei Patienten mit COPD und chronisch-hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz

▼
Ausgehend von diesen Überlegungen untersuchten wir in den vergangenen Jahren in einer Reihe von Arbeiten Prädiktoren des Langzeitüberlebens in einer großen und vermutlich statistisch repräsentativen Population von Patienten mit schwergradiger COPD, die aufgrund einer chronisch-ventilatorischen Insuffizienz auf eine langfristige außerklinische Beatmungstherapie eingestellt wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre [6]. Neben anthropometrischen Daten wurden der Body-Mass-Index (BMI), spirometrische und ganzkörperplethysmografische Funktionsgrößen sowie Laborwerte und Blutgase berücksichtigt. Angesichts des unklaren prognostischen Wertes von PaCO_2 wurde unter anderem auch der Basenüberschuss (base excess, BE) in die Analysen einbezogen. Grundlage war die Überlegung, dass der BE eine längerfristige, integrative metabolische Antwort auf die chronische Hyperkapnie darstellt und gegenüber kurzfristigen Änderungen der Ventilation nicht in demselben Maße wie PaCO_2 sensitiv ist. Daher sollte er gut geeignet sein, die chronische Hyperkapnie in einer stabilen und zugleich klinisch leicht verfügbaren Messgröße abzubilden. In diesem Zusammenhang wird bekanntlich bisweilen von dem „HbA1c des Pneumologen bzw. Beatmungsmediziners“ gesprochen.

In der genannten Untersuchung [6] zeigten univariate Analysen, dass Faktoren, die unterschiedliche Dimensionen der Erkrankung beschreiben, wie Alter, BMI, Hämoglobin-Wert, FEV_1 , spezifischer Atemwegswiderstand, Grad der Lungenüberblähung (Quotient von Residualvolumen zu totaler Lungkapazität, RV/TLC), pH und BE signifikant mit dem Langzeitüberleben assoziiert waren; dies galt jedoch nicht für PaCO_2 (Abb. 1). Bemerkenswerterweise erwiesen sich in multivariaten Analysen, in denen die genannten Prädiktoren miteinander statistisch konkurrierten, nur BMI, RV/TLC and BE als linear unabhängige Prädiktoren; alle anderen Prädiktoren waren somit redundant bzw. sekundär. Die Liste der genannten Risikofaktoren konnte einerseits als Bestätigung der Ergebnisse anderer Autoren gelten [22–24] und zeigte an, dass die Charakteristika des von uns untersuchten Patientenkollektivs denen vorheriger Studien vergleichbar waren. Andererseits bestätigten die Ergebnisse die Erwartung, dass der BE – vermutlich eben aufgrund der Trägheit der Kompensationsmechanismen – die Chronizität der ventilatorischen Insuffizienz in besonderem Maße widerspiegelt und im Vergleich zu PaCO_2 den verlässlicheren prognostischen Marker darstellt (Abb. 1).

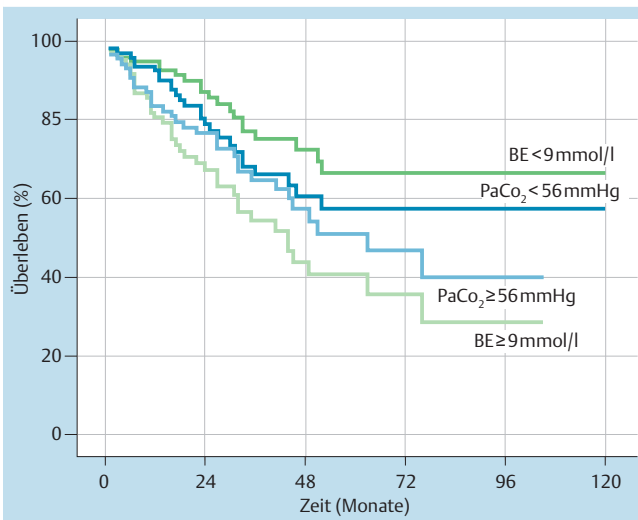


Abb. 1 Prognostischer Wert des Basenüberschusses (BE) im Vergleich zu dem des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2). Kaplan-Meier-Kurve des Basenüberschusses (BE) im Vergleich zum arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2). Die Abbildung veranschaulicht die Überlegenheit des BE gegenüber PaCO_2 hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft bei Patienten mit schwergradiger COPD, chronisch-hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und nicht-invasiver Beatmung. Bei Verwendung der Mediane der Ausgangswerte betragen die Hazard Ratios (HR) für BE 0,399 (95%-Konfidenzintervall 0,230–0,658; $p = 0,0004$) und für PaCO_2 0,787 (95%-Konfidenzintervall 0,467–1,317; $p = 0,359$) (Daten aus [6]).

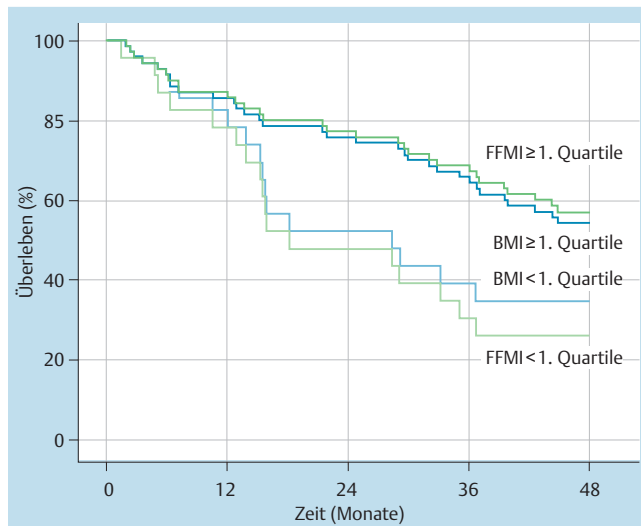


Abb. 2 Prädiktiver Wert des Fett-Freie-Masse-Index (FFMI) im Vergleich zum Body-Mass-Index (BMI) für das Langzeitüberleben bei COPD. Kaplan-Meier-Kurve für den Fett-Freie-Masse-Index (FFMI) im Vergleich zum Body-Mass-Index (BMI) bei Patienten mit COPD ($n = 93$). FFMI: 1. Quartile (**durchgezogene Linie**; Frauen $13,7 \text{ kg/m}^2$, Männer $16,4 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,003$; Hazard Ratio (HR) 0,407, 95%-Konfidenzintervall 0,223–0,743). BMI: 1. Quartile (**gestrichelte Linie**; $21,4 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,056$; Hazard Ratio (HR) 0,548, 95%-Konfidenzintervall 0,296–1,016). Die Daten für den FFMI wurden für Männer und Frauen getrennt analysiert und dann zusammengeführt (Daten von Hitzl et al. eingereicht).

Implikationen für die Charakterisierung von Patienten mit COPD und chronisch-ventilatorischer Insuffizienz (multidimensionale Krankheitseinschätzung)

Ungeachtet der bekannten Grenzen retrospektiver Untersuchungen unterstreichen die genannten Daten einige beachtenswerte Aspekte für die tägliche Routine. So erscheint es sinnvoll, die Schwere der Erkrankung nicht alleine anhand der Ausprägung der Hyperkapnie einzuschätzen, sondern ein möglichst breites Spektrum von anthropometrischen, physiologischen und funktionellen Kenngrößen heranzuziehen und auf diese Weise das individuelle Risikoprofil der Patienten zu charakterisieren (☉ **Tab. 1**). Dabei sollten unseren Daten und Literaturdaten zufolge Blutgaswerte (insbesondere BE und PaO_2), Lungenfunktionsgrößen (nach Möglichkeit ganzkörperplethysmografische Werte zur Erfassung der Lungenüberblähung) sowie der Ernährungsstatus mittels BMI herangezogen werden. Obwohl der BMI auf einfache Weise verfügbar und als wichtiger Prognosefaktor etabliert ist [21], deuten neuere publizierte [25, 26] und eigene, noch nicht publizierte Ergebnisse darauf hin, dass der Fett-Freie-Masse-Index (FFMI), der sich beispielsweise durch bioelektrische Impedanzanalyse für klinische Zwecke valide erfassen lässt, dem BMI hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft bei COPD und respiratorischer Insuffizienz überlegen sein könnte (☉ **Abb. 2**). Ferner ergab sich aus unseren Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren und in konsistenter Weise [27, 28], dass erniedrigte Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Werte bei Patienten mit COPD negativ mit dem Langzeitüberleben assoziiert sind. Dieser Zusammenhang sollte gerade beim Bestehen einer chronisch-respiratorischen Insuffizienz Beachtung finden, auch wenn bislang noch keine Daten zur Prognosemodifikation mittels Erythrozyten-Transfusion zur Verfügung stehen [29]. Darüber hinaus fand sich, dass mit dem konventio-

Tab. 1 Potenzielle Kenngrößen für die multidimensionale Beurteilung von Patienten mit COPD und chronisch-hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz basierend auf dem prognostischen Wert für das Langzeit-Überleben.

Kenngröße zur Einschätzung der Erkrankung und Prognose

- Ernährungsstatus (Body-Mass-Index, BMI; Fat-free-Mass-Index, FFMI) als integrative Marker metabolischer und funktioneller Reserven
- Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaO_2) als Marker des Gasaustauschs und Organstress
- Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) bzw. Base excess (BE) als Marker für die langfristige metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose
- Lungenfunktion (Lungenüberblähung als Verhältnis von Residualvolumen zu totaler Lungenkapazität, RV/TLC; forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV_1) als Maß organspezifischer funktioneller Reserven
- 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) als integrativer Marker kardiopulmonaler Reserven
- Systemische Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein, CRP; Serumamyloid) und kardiale Marker (brain natriuretic peptide, BNP)
- Hämoglobin bzw. Hämatokrit als Marker der funktionellen Sauerstoffkapazität
- Atemnot-Skala gemäß Medical Research Council (MMRC) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) als integrative subjektive Einschätzung der Erkrankung
- Mundverschlussdruckmessung 100 ms nach Inspiration relativ zum maximalen Inspirationsdruck ($P_{0,1}/P_{I,max}$) als nicht-invasiver Marker des Verhältnisses von Last zu Kapazität der Atempumpe
- Kardiovaskuläre, metabolische and psychische Komorbiditäten

nellen 6-Minuten-Gehtest (6-MWD) eine weitere, relativ einfach zu erhebende Kenngröße zur Verfügung steht, die selbst bei bereits schwerkranken Patienten im stabilen Krankheitszustand eine zusätzliche, statistisch unabhängige Differenzierung hinsichtlich der Prognose zulässt [30] (☉ **Abb. 3**). Demgegenüber

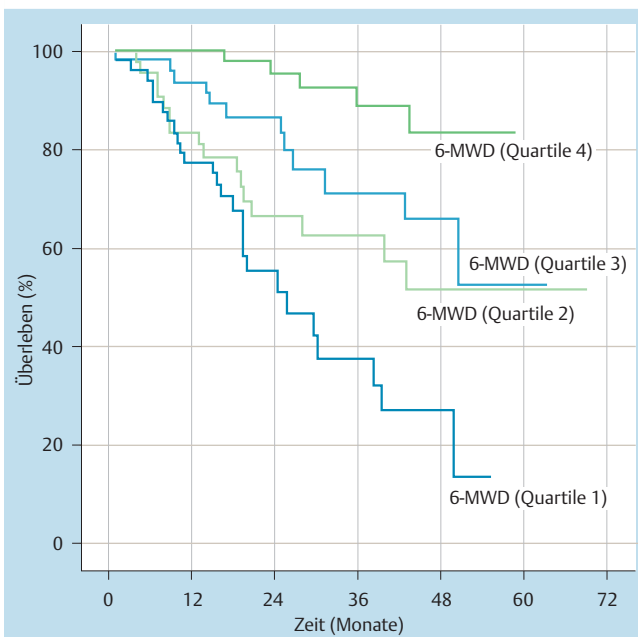


Abb. 3 Prognostischer Wert des 6-Minuten-Gehtest (6-MWD) ausschließlich bei Patienten mit schwerer COPD (GOLD IV). Kaplan-Meier-Kurve für den 6-Minuten-Gehtest (6-MWD) bei Patienten mit COPD GOLD IV (n = 197) bei Vergleich der Quartilen (in m) (0–204, Quartile 1; 205–280, Quartile 2; 281–350, Quartile 3, und > 350 m, Quartile 4; log-rank Test; $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben ergaben sich zwischen Quartile 1 und 2 ($p = 0,015$), 3 ($p < 0,001$) und 4 ($p < 0,001$), Quartile 2 und 4 ($p < 0,001$), Quartile 3 und 4 ($p = 0,047$), aber nicht zwischen Quartile 2 und 3 ($p = 0,207$) (Daten mit Erlaubnis aus [30]).

wurde die spiroergometrisch erfasste maximale Sauerstoffaufnahme zwar ebenfalls als prädiktiv beschrieben [31], erscheint aber unter anderem mit Blick auf die schwere funktionelle Limitation und Komorbiditäten dieser Patienten und des relativen hohen Aufwands nicht geeignet, in der klinischen Routine regelhaft durchgeführt zu werden. Ein weiterer wertvoller Parameter könnte auch die häusliche körperliche Aktivität sein [32], die mit der körperlichen Leistungsfähigkeit bei verschiedenen Krankheitsbildern assoziiert ist. Allerdings sind die Wertigkeit bei Patienten mit COPD und respiratorischer Insuffizienz bzw. die prognostische Aussagekraft dieses Markers noch zu evaluieren. Neuere Daten deuten zudem darauf hin, dass auch das Geschlecht hinsichtlich des Überlebens und insbesondere der respiratorischen Todesursache eine Rolle spielt [33] (► **Abb. 4**).

Schließlich könnte die subjektive Einschätzung des Zustandes durch den Patienten in Form der modifizierten Atemnotskala (Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnoea scale) [34,35] das Spektrum des individuellen Risikoprofils abrunden (► **Tab. 1**). Passend dazu fanden wir, dass die subjektive Einschätzung der Lebensqualität bei Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz und NIV mit dem Langzeit-Überleben korrelierte, wenn auch bei Patienten mit COPD letztlich objektive Größen relativ dazu für die Prognose des Überlebens verlässlicher schienen [36]. Interessanterweise zeigen kürzlich publizierte Daten, dass unter den subjektiven Charakteristika bereits alleine das Vorliegen depressiver Symptome mit dem Überleben assoziiert ist [37,38] (► **Abb. 5**), was vermutlich gerade bei fortgeschrittenen Formen der COPD zum Tragen kommen dürfte.

Einen weiteren Fortschritt würden vermutlich Kenngrößen darstellen, welche die Pathophysiologie der chronisch-hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz in spezifischer Weise erfassen.

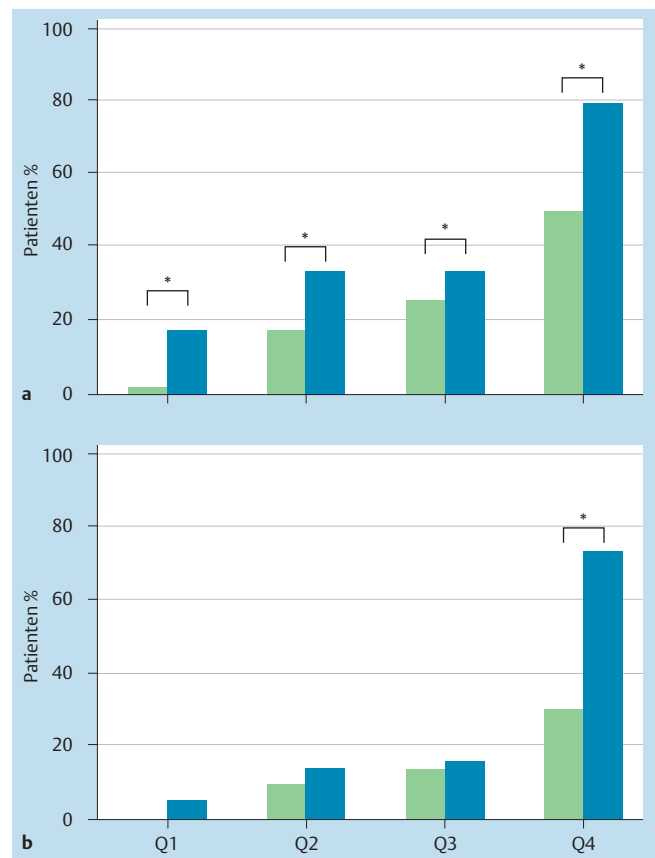


Abb. 4 Unterschiede der Sterblichkeit hinsichtlich des Geschlecht, a) für alle Todesursachen, b) für respiratorische Todesursachen. a) Gesamt-Sterblichkeit und b) Respiratorische Mortalität für die vier BODE-Kategorien Body-Mass-Index (BMI), Atemwegsobstruktion, Atemnot, Ausdauerleistung), dargestellt in Quartilen. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich in allen Quartilen hinsichtlich der Gesamt-Sterblichkeit und in der 4. Quartile hinsichtlich respiratorischer Todesursachen. * $p < 0,05$ (Daten mit Erlaubnis aus [33]).

sen. So könnte ein für die klinische Routine brauchbarer – wenn auch bekanntermaßen mit arbeitsabhängiger – Index der Quotient aus statischem Mundverschlussdruck 100 ms nach Beginn der normalen Einatmung und maximalem statischem Inspirationsdruck ($P_{0,1}/P_{i,max}$) sein. Dieser Quotient gilt als nicht-invasiver Marker des Verhältnisses von Last zu Kapazität der Atemmuskulatur [39]. In der Tat erwies sich diese Kenngröße als weiterer statistisch unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben bei Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz und außerklinischer Beatmung [40].

Insgesamt umreißen diese Befunde die Möglichkeit, die klinisch-prognostische Einschätzung von Patienten mit schweren Formen der COPD bzw. mit respiratorischer Insuffizienz über die bereits bestehenden Prognose-Scores hinaus durch Einbezug weiterer Dimensionen der Erkrankung zu verbessern. Vermutlich sollten dabei ebenfalls Komorbiditäten [41] berücksichtigt werden sowie systemische Entzündungsmarker wie CRP [42] und Serumamyloid [43], oder andere Biomarker [44].

Ferner ist an Faktoren wie brain natriuretic peptide (BNP) zu denken, welche die Interaktion mit dem kardiovaskulären System anzeigen [45], sowie zweifelsohne die Hypoxämie als einer der wichtigsten Prädiktoren bei respiratorischer Insuffizienz (► **Tab. 1**). Individuelle Informationen zum Bestehen einer relevanten pulmonalen Hypertonie wären gerade bei Patienten mit

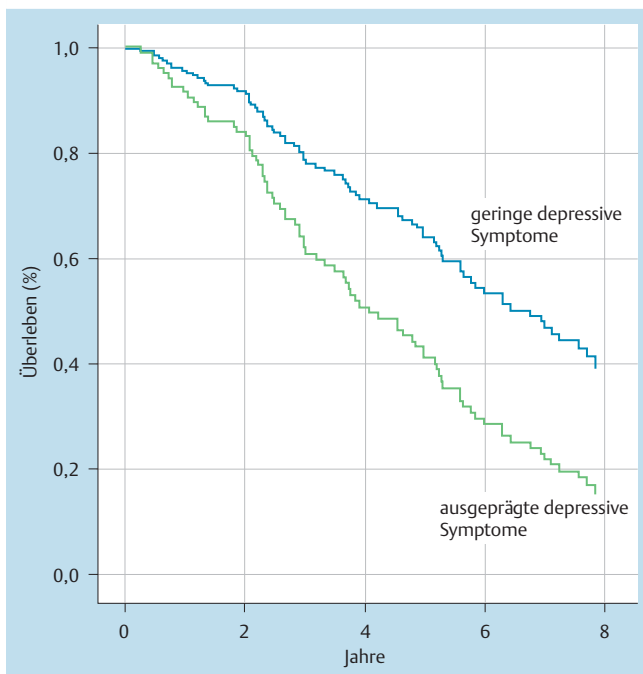


Abb. 5 Prädiktiver Wert depressiver Symptome für das Langzeitüberleben bei COPD. Kaplan-Meier-Kurven für COPD-Patienten mit separaten Linien für ausgeprägte und geringe depressive Symptome (OR 1,93; 95 %-Konfidenzintervall 1,12–3,33; $p < 0,05$) adjustiert für die Kovariaten Geschlecht, Alter und maximale Belastbarkeit (Daten aus [37]).

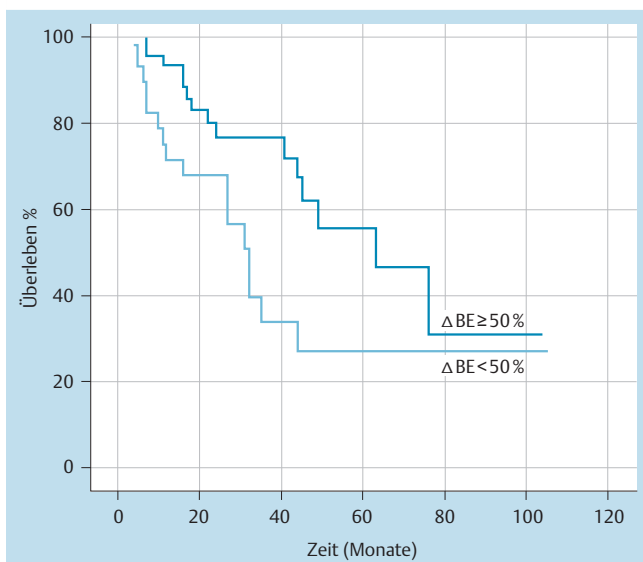


Abb. 6 Prognostische Implikation der Reduktion des BE bei Patienten mit hohen Ausgangswerten. Kaplan-Meier-Kurve für eine Abnahme des BE $< 50\%$ vs. $\geq 50\%$ (Median als cut-off), $6,7 \pm 2,8$ Monate nach Einleitung einer nicht-invasiven Beatmungstherapie bei Patienten mit einem BE ≥ 9 mmol/l (median; $n = 75$; $p = 0,0150$). Die mittlere Reduktion des BE bei allen Patienten war 50,5% (Daten aus [6]).

respiratorischer Insuffizienz prognostisch wertvoll [46], allerdings ist diese auch bei fortgeschrittener COPD eher selten [47] und meist nur durch Rechtsherzkatheter zuverlässig bestimmbar. Wünschenswert wäre, dass künftige Studien über die bekannten Prädiktoren [48] hinaus an hinreichend großen Kollektiven verschiedene umfassende, multidimensionale Scores definieren,

vergleichen und validieren. Dabei ist im Sinne der Anwendbarkeit eine vernünftige Balance zwischen Informationsgehalt und Messaufwand anzustreben.

Parameter zur Verlaufsbeurteilung und zum Therapie-monitoring bei COPD mit chronisch-ventilatorischer Insuffizienz

Als eine Schwäche vieler Studien zum Wert von Prognosefaktoren ist die Tatsache zu sehen, dass die Faktoren nur einmalig zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst und sodann hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes über einen langen Beobachtungszeitraum ausgewertet wurden. Offenbar werden durch einen solchen Ansatz eine eventuelle zeitliche Dynamik und der mögliche Einfluss einer für den Langzeitverlauf relevanten Änderung der jeweiligen Messgröße nicht angemessen berücksichtigt [49,50]. In der oben genannten Untersuchung [6] wurden daher auch die Änderungen der Prognosefaktoren nach Therapieeinleitung in Hinblick auf das Langzeitüberleben analysiert. Dabei zeigte sich, dass neben den Ausgangswerten auch günstige Änderungen dieser Werte beim Kontrolltermin 6 Monate nach dem Beginn der NIV positiv mit dem Langzeitüberleben assoziiert waren. Dies war für Ernährungsstatus (BMI), Lungenüberblähung (RV/TLC) und BE als Indikator chronischer Hyperkapnie der Fall und galt primär für Patienten mit ungünstigen Ausgangswerten (Abb. 6). Dies belegte zum einen die statistische und inhaltliche Konsistenz der Befunde für die identifizierten Prognosefaktoren. Zum anderen legte dies die Vermutung nahe, dass diese Messgrößen auch zur Therapieüberwachung bzw. -steuerung in der Langzeitverfolgung von Patienten mit chronisch-hyperkapnisch respiratorischer Insuffizienz geeignet sein könnten. Diese Überlegung wird nicht dadurch beeinträchtigt, dass die beobachteten Effekte vermutlich nicht ausschließlich auf die NIV zurückzuführen waren, sondern sich mit Effekten der medikamentösen Optimierung und anderen Faktoren überlagerten. Schließlich scheint eine NIV schon aufgrund des technischen Aufwandes unabdingbar mit einer allgemein verbesserten Betreuung der Patienten einherzugehen.

Ein wichtiger Aspekt ist ferner, dass Patienten mit einem BMI < 25 kg/m², die weiter an Gewicht verlieren, ein zusätzlich erhöhtes Risiko haben, zu versterben [6,51]. Daher erscheint es unzureichend, bei Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz primär oder ausschließlich auf die Verlaufsbeobachtung der Blutgase zu fokussieren und andere Dimensionen der Erkrankung außer Acht zu lassen oder ihnen geringe Beachtung zu schenken. Wenn auch eine Therapie der pulmonalen Kachexie oftmals schwierig ist [52], so sollte dennoch versucht werden, zumindest eine Gewichtsstabilisierung und gegebenenfalls sogar einen Gewichtszuwachs zu erreichen [6,53].

Gerade durch den Einsatz der NIV konnten in mehreren – wenn auch überwiegend nicht-kontrollierten – Studien positive Effekte auf bekannte Risikofaktoren erreicht werden. Insbesondere kann man bei ausreichender Therapieadhärenz und Anwendung hinreichend hoher inspiratorischer Beatmungsdrukke von positiven Effekten auf den Gasaustausch, speziell einer Reduktion der Hyperkapnie bzw. des BE, ausgehen [6,8,9,54]. Darüber hinaus wurden sowohl in randomisiert-kontrollierten Untersuchungen mit kurzen Beobachtungszeiträumen [55,56] als auch in Langzeit-Beobachtungsstudien [57] günstige Effekte auf die Lungenüberblähung beschrieben. Ferner gibt es sogar Hinweise darauf, dass die NIV im Langzeitverlauf bei kachektischen Patienten mit COPD zu

einer Verbesserung des Ernährungszustandes beitragen kann [58].

Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die Annahme, dass die NIV ein klinisch und pathophysiologisch plausibles Potential besitzt, die Prognose von Patienten mit chronisch-hyperkapnisch respiratorischer Insuffizienz zu verbessern. Dennoch muss nach gegenwärtiger Einschätzung der Evidenzerfordernisse diese Behauptung durch randomisiert-kontrollierte Studien in diversen Populationen von Patienten mit COPD bestätigt werden. Hinsichtlich der NIV bei COPD mit stabiler Hyperkapnie könnten die Ergebnisse der deutschen Multicenter-Studie weiteren Aufschluss geben [59]. Aufgrund der bestehenden, zwar heterogenen, jedoch durchaus suggestiven Datenlage und im Hinblick auf die Tatsache, dass die NIV unabhängig von aller formalen Evidenz de facto breite Anwendung findet, muss man speziell bei Patienten mit hohem Risikoprofil (s. u.) mit ethischen Bedenken rechnen, sofern man ihnen die NIV innerhalb einer kontrollierten Studie vorenthalten will.

Mögliche Bedeutung der Prognoseparameter für die Initiierung einer NIV bei schwerer COPD

In Ergänzung zu den möglichen Implikationen für Krankheitseinschätzung und Verlaufskontrolle ergeben sich vermutlich beachtenswerte Aspekte für die Therapieentscheidung zugunsten einer NIV. Derzeit sind seitens der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Leitlinien zum Einsatz der NIV zur Therapie der chronisch-respiratorischen Insuffizienz in Bearbeitung. Der gegenwärtigen Datenlage zufolge orientiert sich die Entscheidung für die Einleitung einer NIV praktisch immer noch ausschließlich an den Symptomen und dem Grad der Hyperkapnie [60, 61]. Gemäß den inzwischen 10 Jahre alten Empfehlungen einer Expertenkonferenz besteht insbesondere bei einem $\text{PaCO}_2 \geq 55$ mm Hg (7.3 kpa) eine Indikation für eine intermittierende NIV [62]. Erwähnenswert ist, dass diese Kriterien auf einer Experteneinschätzung beruhen, jedoch bislang nicht prospektiv validiert wurden. Dies ist insofern bedauerlich, als der PaCO_2 bekanntermaßen einer hohen intra-individuellen und tageszeitlichen Variabilität unterliegt und merklich von der momentanen Ventilation des Patienten abhängt. Im Gegensatz dazu stellt die metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose, wie sie sich im BE widerspiegelt, einen deutlich langsameren Prozess dar, der etwa erst nach einer Woche seinen Höhepunkt erreicht [63]. Aufgrund dieser relativen Stabilität sowie seiner nachgewiesenermaßen [6] unabhängigen prognostischen Aussagekraft (► **Abb. 1**) erscheint der BE im Vergleich zum PaCO_2 als verlässlicher Indikator für die chronisch-hyperkapnische respiratorische Insuffizienz und damit den Schweregrad der Erkrankung. Voraussetzung ist allerdings, dass nicht andere gravierende Störungen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion, Diuretikaeneinnahme) seine Aussagekraft schwächen. Bevor allerdings der BE in der klinischen Routine inklusive der Indikationsstellung für eine NIV auf eine allgemein akzeptable Weise etabliert werden kann, erscheinen prospektive Studien erforderlich, welche seine Wertigkeit im Vergleich zum PaCO_2 tagsüber und nachts unter verschiedenen klinischen Bedingungen eruieren und zweifelsfrei belegen.

Gemäß der genannten Expertenempfehlung [62] besteht auch bei geringerer Hyperkapnie (PaCO_2 50 bis 54 mmHg) eine Indikation zur langfristigen NIV, wenn in den zurückliegenden 12 Monaten mindestens 2 Krankenhausaufenthalte aufgrund eines hy-

perkapnischen Atemversagens notwendig wurden. Tatsächlich haben retrospektive Analysen gezeigt, dass Patienten, die aufgrund akuten hyperkapnischen Atemversagens mit NIV behandelt wurden und überlebten, ein hohes Risiko für eine erneute stationäre Einweisung, ein weiteres lebensbedrohliches Ereignis oder ein Versterben aufweisen [64]. Obwohl in unseren eigenen Untersuchungen die genannten Krankheitsmarker primär auf ihren prognostischen Wert bezüglich der Mortalität ausgewertet wurden, könnten sie auch hilfreich sein, das Risiko einer respiratorischen Dekompensation und/oder eines instabilen Krankheitsverlaufs mit häufigen schweren Exazerbationen vorherzusagen. Diese Überlegung spricht ebenfalls dafür, diese Messgrößen in die Entscheidung für eine NIV einzubeziehen. Unterstützt wird der Gedanke von einer Beobachtungsstudie, die ergab, dass Patienten, die durch ein hohes Risikoprofil charakterisiert waren, in besonderem Maße von der außerklinischen NIV im Hinblick auf ihr Langzeitüberleben profitierten [65]. Tatsächlich ist der Ansatz, über die formal evidenzbasierte Medizin hinaus einen Satz weiterer Messgrößen in therapeutische Entscheidungen einzubeziehen, im praktisch-klinischen Alltag keineswegs unüblich; vielmehr zeichnet es offenbar den guten Arzt aus, die unumgänglichen Grenzen allgemeiner Leitlinien im Einzelfall durch ad-hoc-Information zu kompensieren. Eine derartige individuelle Betrachtung von Patienten unter Beachtung einer Vielzahl von Messgrößen wird bei anderen weitreichenden therapeutischen Entscheidungen wie etwa derjenigen über eine Lungentransplantation bereits regelhaft praktiziert.

Im Bemühen, geeignete Gruppen von Patienten mit schwergradiger COPD zu definieren, die von der langfristigen außerklinischen Beatmung im Hinblick auf den Endpunkt „Langzeit-Überleben“ am meisten profitieren, erscheint es ratsam, auch die pathophysiologische Evidenz bezüglich der Mechanismen zu beachten, die dem Langzeit-Nutzen der außerklinischen NIV inklusive der Verbesserung des Langzeitüberlebens vermutlich zugrunde liegen [4, 66]. Da – wie erwähnt – der PaCO_2 *per se* kaum prognostische Bedeutung besitzt, müssen weitere Kenngrößen der Mechanismen in Betracht gezogen werden. Pathophysiologisch orientierte und klinische Studien haben gezeigt, dass den positiven Effekten der NIV eine komplexe Interaktion zugrunde liegt. Diese umfasst eine Entlastung der Atemmuskulatur, Wiederherstellung der Chemosensitivität für PaCO_2 und Verbesserung der Atemmechanik. Diese Effekte sind von einer Veränderung des Atemmusters mit Zunahme des Atemzugvolumens und Abnahme der Atemfrequenz begleitet [4, 66]. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Effekte nicht nur während der NIV auftreten, sondern in den Perioden der anschließenden Spontanatmung positiv nachwirken. Unter der Vorstellung, dass so die funktionellen Reserven des Patienten verbessert werden, ist es naheliegend anzunehmen, dass die günstigen Effekte vor allem in solchen Situationen von Vorteil sind, die eine gesteigerte Ventilation verlangen. Demnach wäre eine geringere Vulnerabilität in Phasen der klinischen Verschlechterung bzw. bei akuten Exazerbationen zu erwarten. Diese Mechanismen dürften auch der in einigen Studien nachgewiesenen Abnahme der Krankenhauseinweisungen [11, 13, 67] nach Einleitung der NIV zugrunde liegen. Wie retrospektive Analysen belegt haben, lässt sich unter diesen Umständen mittels NIV trotz der zusätzlichen Kosten für die Beatmung im Ergebnis sogar eine Einsparung an Gesamtkrankheitskosten erreichen [11]. Analoge pathophysiologische Überlegungen könnten auch für Patienten mit schwergradiger COPD nach schwieriger Beatmungsentwöhnung oder nach einer Episode prolongierter, invasiver, mechanischer Beatmung gelten. Tatsächlich hat die NIV auf

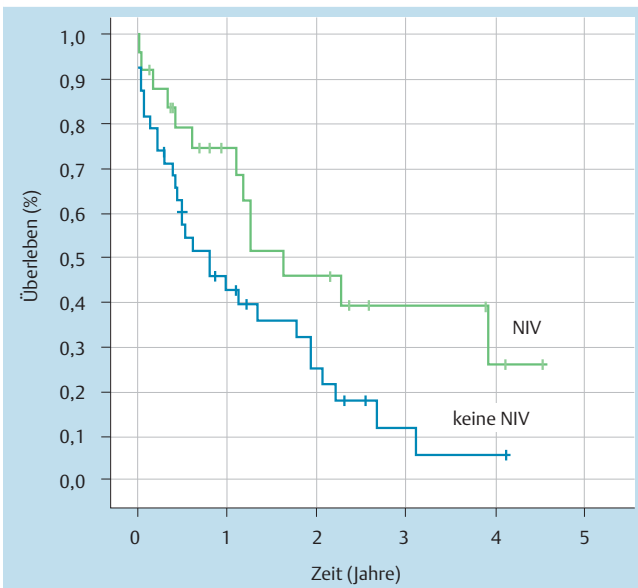


Abb. 7 Bedeutung der NIV nach prolongierter Beatmung und schwierigem weaning bei Patienten mit schwerer COPD. Kaplan-Meier-Kurve von COPD-Patienten, die nach prolongierter Beatmung und schwierigem weaning mit nicht-invasiver Beatmung (NIV) oder ohne Beatmung aus der stationären Behandlung entlassen wurden. Das mediane Überleben betrug für Patienten mit NIV 3,3 (Interquartile range 1,3 bis 7,9) Jahre und ohne Beatmung 1,6 (Interquartile range 0,48 bis 4,2) Jahre. (Daten von [71]).

der Intensiv- bzw. Beatmungsstation bereits einen hohen Stellenwert erlangt, was das Management von Risiko-Patienten zur Verhinderung eines Post-Extubations-Atemversagens anbelangt, da eine Re-Intubation bekanntlich mit hoher Mortalität einhergeht [68]. Darüber hinaus ist die NIV inzwischen wichtiger Bestandteil der Beatmungsentwöhnung bei COPD mit schwierigem Weaning [69]. Im Vergleich dazu ist der klinische Stellenwert einer längerfristigen, außerklinisch fortgeführten NIV nach erfolgreicher Beatmungsentwöhnung bislang nicht ausreichend durch Studien belegt. Immerhin ergaben retrospektive Untersuchungen einen Überlebensvorteil für Patienten mit COPD, die nach schwieriger, aber erfolgreicher Beatmungsentwöhnung mit NIV aus der Klinik entlassen wurden, im Vergleich zu Patienten, die nicht auf außerklinische Beatmung eingestellt wurden [70, 71] (► **Abb. 7**). In Analogie zu den oben angeführten Argumenten profitieren möglicherweise gerade Patienten mit hohem Risikoprofil in dieser Situation am meisten von der langfristigen NIV. Selbstverständlich wäre in jedem individuellen Fall eine Re-Evaluation notwendig, um zu überprüfen, ob die Indikation einer NIV weiter besteht bzw. ob die NIV infolge zwischenzeitlich wiedererlangter funktioneller Reserven beendet werden kann.

Interessenkonflikte

Keine angegeben.

Literatur

- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765–773
- Budweiser S, Jorres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 605–618
- Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D et al. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. [Guidelines for long-term oxygen therapy. German Socie-

- ty for Pneumology and Respiratory Medicine]. *Pneumologie* 2008; 62: 748–756
- Budweiser S, Jorres RA, Pfeifer M. Noninvasive home ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: indications, utility and outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 128–134
- Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; 25: 1025–1031
- Budweiser S, Jorres RA, Riedl T et al. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest* 2007; 131: 1650–1658
- Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS et al. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 453–462
- Windisch W, Dreher M, Storre JH et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150: 251–260
- Windisch W, Haenel M, Storre JH et al. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009; 6: 72–76
- Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008; 32: 1328–1336
- Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003; 58: 867–871
- Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1516–1522
- Casanova C, Celli BR, Tost L et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582–1590
- Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529–538
- McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561–566
- Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003; 47: 3s–14s
- Aida A, Miyamoto K, Nishimura M et al. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188–193
- Chailleux E, Fauroux B, Binet F et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996; 109: 741–749
- Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105–110
- Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF et al. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest* 2005; 127: 1904–1910
- Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012
- Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–597
- Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123: 1460–1466
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326–1334
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53–59
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79–83
- Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematoctrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–1208

- 28 Cote C, Zilberberg MD, Mody SH et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923–929
- 29 Similowski T, Agusti A, MacNee W et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390–396
- 30 Budweiser S, Heidtkamp F, Jorres RA et al. Predictive significance of six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration* 2008; 75: 418–426
- 31 Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544–549
- 32 Watz H, Waschki B, Boehme C et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 743–751
- 33 de Torres JP, Cote CG, Lopez MV et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528–535
- 34 Mahler DA, Wells CK. Evaluating clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580–586
- 35 Nishimura K, Izumi T, Tsukino M et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440
- 36 Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA et al. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res* 2007; 8: 92
- 37 de Voogd JN, Wempe JB, Koeter GH et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 619–625
- 38 Ng TP, Niti M, Tan WC et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167: 60–67
- 39 Criege CP. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion [Recommendations of the German Airway League (Deutsche Atemwegsliga) for the determination of inspiratory muscle function]. *Pneumologie* 2003; 57: 98–100
- 40 Budweiser S, Jorres RA, Criege CP et al. Prognostic value of mouth occlusion pressure in patients with chronic ventilatory failure. *Respir Med* 2007; 101: 2343–2351
- 41 Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257
- 42 Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250–255
- 43 Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 269–278
- 44 Man SF, Xing L, Connett JE et al. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J* 2008; 32: 1451–1457
- 45 Budweiser S, Luchner A, Jorres RA et al. NT-proBNP in chronic hypercapnic respiratory failure: A marker of disease severity, treatment effect and prognosis. *Respir Med* 2007; 101: 2003–2010
- 46 Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198
- 47 Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. „Natural history“ of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224
- 48 Dierkesmann R, Gillissen A, Lorenz J et al. Beurteilungs- und Prognosekriterien bei COPD [Assessment and outcome parameters in COPD]. *Pneumologie* 2009; 63: 49–55
- 49 Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6: 59–63
- 50 Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 146–153
- 51 Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20: 539–544
- 52 Aniwidyarningsih W, Varraso R, Cano N et al. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 435–442
- 53 Schols AM, Slagen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797
- 54 Windisch W, Kostic S, Dreher M et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest* 2005; 128: 657–662
- 55 Diaz O, Begin P, Andresen M et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 1016–1023
- 56 Diaz O, Begin P, Torrealba B et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 1490–1498
- 57 Budweiser S, Heinemann F, Fischer W et al. Long-term reduction of hyperinflation in stable COPD by non-invasive nocturnal home ventilation. *Respir Med* 2005; 99: 976–984
- 58 Budweiser S, Heinemann F, Meyer K et al. Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care* 2006; 51: 126–132
- 59 Kohnlein T, Criege CP, Kohler D et al. Multizentrische Studie: „Nicht-invasive Beatmung bei Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Bronchitis und Emphysem (COPD) [Multicenter study on „non-invasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and emphysema (COPD)“]. *Pneumologie* 2004; 58: 566–569
- 60 Rabe KF, Hurd S, Anzueto et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555
- 61 Schucher B, Magnussen H. Beatmung bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz [Mechanical ventilation in chronic ventilatory insufficiency]. *Pneumologie* 2007; 61: 644–652
- 62 Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521–534
- 63 Grant BJB, Saltzman AR. Respiratory functions of the lung. In: Baum GL, Wolinsky E (Hrsg) *Textbook of pulmonary diseases*. New York, NY: Lippincott Williams and Wilkins, 1993: 202
- 64 Chu CM, Chan VL, Lin AW et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59: 1020–1025
- 65 Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA et al. Impact of non-invasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD – a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1516–1522
- 66 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540–577
- 67 Jones SE, Packham S, Hebden M et al. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998; 53: 495–498
- 68 Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164–170
- 69 Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721–728
- 70 Heinemann F, Roesch F, Budweiser S et al. Home mechanical ventilation in the post weaning period: long-term results in difficult-to-wean-patients with COPD. *Eur Resp J Suppl* 2008; 330s: P1940
- 71 Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM et al. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest* 2006; 129: 133–139