

Preclinical treatment of asthma and COPD patients

L.-O. Harnisch · M. Roessler

► **Zitierweise:** Harnisch L-O, Roessler M: Präklinische Versorgung von Patienten mit Asthma und COPD. Anästh Intensivmed 2022;63:523–534. DOI: 10.19224/ai2022.523

Präklinische Versorgung von Patienten mit Asthma und COPD

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Klinik für Anästhesiologie, Universitäts-medizin Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. K. Meissner)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Atemnot – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung –
Asthma – Notfallmedizin

Keywords

Shortness Of Breath – Chronic Obstructive Pulmonary Disease –
Asthma – Emergency Medicine

Zusammenfassung

Atemnot ist eines der häufigsten Einsatzstichworte für den Rettungsdienst weltweit. Die differenzialdiagnostisch möglichen Ursachen für Atemnot sind mannigfaltig. Akute Asthmaanfälle und Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen sind jedoch die häufigsten, prähospital der Atemnot zugehörigen Zustände. Obwohl die Symptome bei beiden Erkrankungen ähnlich sind, sind die pathophysiologischen Hintergründe sowie die Mechanismen, die zur Exazerbation bzw. zum Asthmaanfall führen, sehr verschieden. Therapeutisch kommen neben der titrierten Sauerstoffgabe Bronchodilatatoren und Immunsuppressiva bis hin zur nicht-invasiven Beatmung zur Anwendung. Die in der Præklinik ergriffenen Maßnahmen – werden sie konsequent angewendet – haben das Potenzial, den stabilen Zustand, in dem sich die Betroffenen vor der Exazerbation meist befanden, wiederherzustellen. Letztendlich handelt es sich bei Rettungsdiensteinsätzen wegen akuter Exazerbationen der beiden genannten Krankheitsbilder um häufige und meist gut therapierbare Krankheitszustände, die jedoch bei hoher Krankheitsschwere oder starker Dynamik schnell lebensbedrohlich werden können. Daher ist anzuraten, sich einen Therapiealgorithmus anzueignen, der eine kontrollierte Eskalation der häufig mit sehr guter Evidenz versehenen Maßnahmen strukturiert.

Summary

Shortness of breath is one of the most common operational keywords for emergency services worldwide. The differential diagnoses of shortness of breath are manifold. However, acute asthma attacks and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are the most common conditions underlying shortness of breath in the prehospital setting. Although the symptoms of both diseases are similar, the pathophysiological background and the mechanisms that lead to the exacerbation/asthma attack are very different. In addition to titrated oxygen administration, pharmacological bronchodilators, immunosuppressants, and non-invasive ventilation are used therapeutically. The measures taken in the preclinical phase – if applied consistently – have the potential to restore the stable condition in which affected patients usually were before the exacerbation. Ultimately, emergencies due to acute exacerbations of the two clinical pictures mentioned are common and usually easily treatable disease states which, however, can quickly become life-threatening if the disease is very severe or dynamic. It is therefore advisable to adopt a therapy algorithm that structures a controlled escalation of the measures often provided with very good evidence.

Einleitung

Atembeschwerden sind ein häufiges Phänomen in der Allgemeinbevölkerung, deren Prävalenz mit dem Alter ansteigt und die in der Altersgruppe der über 70-Jährigen bei ca. 1/3 aller zu Hause lebenden Menschen zu finden sind [1]. Mit bis zu 12 % aller Notfalls Einsätze findet sich das Einsatzstichwort „**Dyspnoe / Atemnot (schwer)**“ ebenfalls konsistent unter den 4 häufigsten Einsatzindikationen des Rettungsdienstes, mit steigender Tendenz [2–4].

Dyspnoe wird definiert als eine subjektive Erfahrung von Atembeschwerden, die aus qualitativ unterschiedlichen Empfindungen besteht und die in ihrer Intensität unterschiedlich stark ausgeprägt ist [5].

Kommt es zur Atemnot, handelt es sich nach dem **Indikationskatalog für den Notarzteinsatz** der Bundesärztekammer um eine Situation, in der die Leitstelle von der Alarmierung der Notärztin/des Notarztes nur „in begründeten Einzelfällen“ abweichen darf [6]. Hinter dem Einsatzstichwort Atembeschwerden / Atemnot verbergen sich jedoch eine Vielzahl von möglichen Differenzialdiagnosen (Abb. 1). Diese können grob sowohl bezüglich ihrer **Akuizität** (per-

akut, akut-auf-chronisch, chronisch) als auch bezüglich ihrer **Lokalisation** (extrapulmonal vs. pulmonal) differenziert werden.

Der vorliegende Fortbildungsartikel fokussiert auf die beiden häufigsten chronischen Lungenerkrankungen **Asthma bronchiale** und **COPD** (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; eng.: chronic obstructive pulmonary disease), die sich dem Rettungsdienstpersonal meist als akute Zustandsverschlechterung einer chronischen, jedoch kompensierten Erkrankung präsentieren (= Anfall bzw. Dekompensation). Ziel ist es, die beiden Krankheitsbilder vor allem bezüglich ihrer Gemeinsamkeiten und ihrer Unterschiede in der Pathophysiologie zu charakterisieren sowie die zur Verfügung stehenden **Therapieoptionen** in der Praktik aufzuzeigen, um eine Therapie noch vor der Krankenhausaufnahme zu ermöglichen. Eine **ambulante Behandlung** dieser Krankheitsbilder sollte die Ausnahme sein (z. B. bekannte Allergenexposition + Allergenzufuhr unterbrochen + keine Einschränkungen des Atemgaströms mehr vorhanden + kontinuierliche Überwachung durch Angehörige auch in der folgenden Nacht oder aber palliatives Setting/absolute Verweigerung der Krankenhouseinweisung durch eine einwilligungsfähige Person).

Selbst wenn eine Krankenhouseinweisung zur Akutversorgung nach der präklinischen Therapie nicht mehr zwingend erscheint, so sollte dennoch die Ursache für die akute Dekompensation identifiziert und soweit möglich behandelt und ggf. auch die Dauermedikation entsprechend angepasst werden.

Im Folgenden werden zunächst die Krankheitsentitäten Asthma bronchiale und COPD hinsichtlich **klinischer Präsentation** und **Pathophysiologie** vorgestellt. Daran schließt sich die Beschreibung der in der Praktik verfügbaren **Therapieoptionen** an. Schließlich werden aus dem bis dahin dargestellten aktuellen Stand der Wissenschaft mögliche, evidenzbasierte **Therapieschemata** abgeleitet und dargestellt.

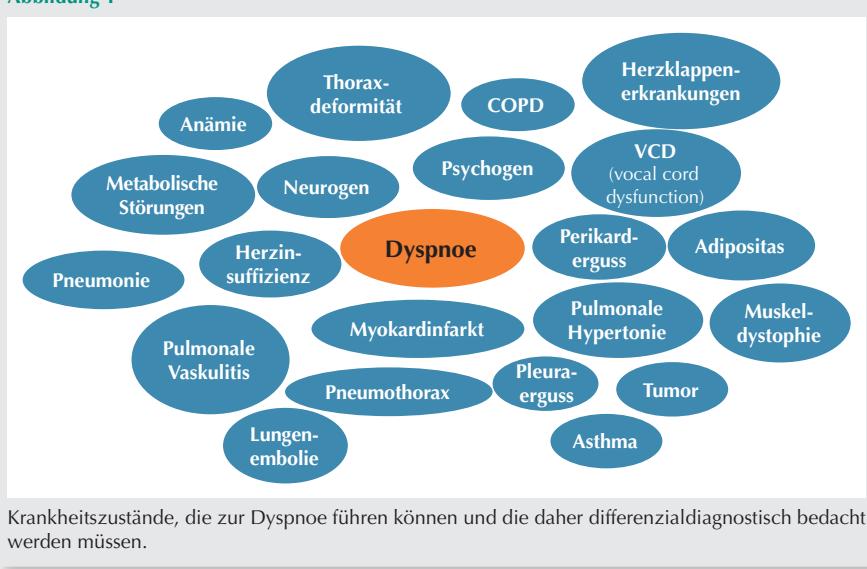
Asthma bronchiale

Allgemeines

Asthma ist eine heterogene Krankheit, die in der Regel durch eine **chronische Entzündung** der Atemwege gekennzeichnet ist. Sie ist definiert durch das Auftreten von **Atemwegssymptomen** wie Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Husten, die im Laufe der Zeit und in ihrer Intensität variieren, verbunden mit einer variablen Einschränkung des exspiratorischen Luftstroms [7].

Die in der Definition des Asthmas der Globalen Initiative für Asthma (eng.: Global Initiative for Asthma – GINA) genannten Symptome und Atemflusseinschränkungen können in ihrer Ausprägung stark variieren; von sehr geringen, klinisch nahezu inapparenten Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Anfällen. Auch bezüglich der Häufigkeit des Auftretens oben genannter Symptome findet sich eine starke Varianz; sie können häufig bzw. in rascher Folge auftreten oder aber – auch ohne spezifische Therapie – für Wochen oder gar

Abbildung 1



Monate am Stück gänzlich abwesend sein. Einem Asthmaanfall liegt eine **Überempfindlichkeit der Atemwege** auf direkte oder indirekte Reize auf dem Boden einer chronischen Entzündung der Atemwege zugrunde. Asthma betraf im Jahr 2019 262 Millionen Menschen (3.415,5/100.000), damit war es mit einer Prävalenz von 3,6 % weiterhin die zweithäufigste chronische Atemwegserkrankung in der Erhebung von 2017, wobei die Prävalenz insgesamt sinkt; Asthma ist für 461.000 Todesfälle weltweit verantwortlich (Rang 27) [8,9].

Die grundlegende Pathophysiologie des Asthma bronchiale besteht in der Regel fort, auch wenn gerade keine Symptome vorliegen oder die Lungenfunktion normal ist. Die **fortbestehende chronische Inflammation mit bronchialer Hyperreaktivität** ist einer Therapie zugänglich, sodass sich die Inflammation mindestens reduzieren lässt und sich idealerweise eine Normalisierung der Reaktivität der Atemwege einstellt.

Innerhalb der Asthmaerkrankung können viele verschiedene Phänotypen unterschieden werden, von denen die häufigsten und diejenigen, die für den Notfalleinsatz von höherer Bedeutung sind, hier kurz skizziert werden sollen.

- **Allergisches Asthma:** Diese Art ist differenzialdiagnostisch häufig wenig problematisch. Der Beginn der Erkrankung liegt oft im Kindesalter, sodass häufig junge Menschen betroffen sind. Oft liegt eine positive Familienanamnese bezüglich allergischer Erkrankungen wie ekzematischer Hauterkrankungen, allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) oder Nahrungsmittelallergien vor. Dieser Phänotyp spricht üblicherweise hervorragend auf (inhalative) Kortikosteroide an.
- **Spät-einsetzendes Asthma:** Bei diesem Phänotyp liegt der Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter, eine allergische Genese liegt nicht vor, häufig ist das weibliche Geschlecht betroffen. Als Sonderform dieses Phänotyps gilt das **berufsbedingte Asthma**, welches auf eine Arbeitsplatzexposition zurückzuführen ist

und bei Beginn einer Asthmaerkrankung im Erwachsenenalter in Betracht gezogen werden sollte.

- **Asthma mit persistierender Atemwegseinschränkung:** Bei Patientinnen und Patienten, die an einer über lange Jahre bestehenden Asthmaerkrankung leiden, kann es zu einer Atemflusseinschränkung kommen, die dauerhaft besteht oder nur unvollständig reversibel ist; ursächlich werden anatomische Veränderungen der Bronchialwand (Umbauprozesse) aufgrund des chronischen Bestehens der Erkrankung angenommen.

Diagnosestellung im Rettungsdienst

Neben dem typischen **Einsatzstichwort „Atemnot“** findet sich häufig bereits in der ersten Lagemeldung der Hinweis, dass es sich um einen **Asthmaanfall** handeln könnte. Klinisch findet sich die typische Kombination aus **expiratorischer Atemflussreduktion mit verlängertem Exspirium** und Einsatz der Atemhilfsmuskulatur sowie **Husten** mit daraus resultierender **Kurzatmigkeit** und **Atemnot**. Die pulsoxymetrisch gemessene **Sauerstoffsättigung** ist häufig moderat erniedrigt. Anamnestisch ist häufig ein Asthma bekannt. Ein erstmaliger Asthmaanfall als Anlass eines Rettungsdiensteinsatzes ist selten.

Dauertherapie

Alle Patienten mit einem diagnostizierten Asthma bronchiale erhalten je nach dem Schweregrad der Erkrankung eine entsprechende **Dauertherapie**. Diese Therapie besteht nach den neuesten Leitlinien [7] aus einer Kombination eines „**controllers**“ (= Anfallsprophylaxe) und eines „**relievers**“ (= Akuttherapie des Anfalls bzw. prophylaktische Gabe bei zu erwartendem Anfall, z. B. bei anstrengungsbedingtem Asthma). Je nach Schweregrad kommen verschiedene Substanzen in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsschemata zum Einsatz. Eine Besonderheit in der Therapie des Asthmas gegenüber der Therapie der COPD ist der Einsatz von Medikamenten, die die **chronische Inflammation**

der Atemwege sowie deren **Hyperreakibilität** abschwächen (IgE-Antikörper Omalizumab, IL-5-Antikörper Mepolizumab, Resilizumab & Benralizumab, IL-4/IL-13 Antikörper Dupilumab, Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast) und so die Häufigkeit von Exazerbationen reduzieren [10,11]. Darüber hinaus bietet auch die **alternative Medizin** Therapieoptionen an. Manche dieser Therapien erscheinen insgesamt hilfreich und interagieren wenig mit schulmedizinischen Therapien (Autogenes Training, Heilfasten). Andere Therapien sind diesbezüglich von unbekannter Signifikanz (homöopathische Therapie mit Arsenicum album, Calcium carbonicum, Cuprum aceticum, Ipecacuanha, Kalium iodatum, Senega oder Sulfur). Abgesehen davon, dass es möglicherweise zu Interaktionen mit Notfallmedikamenten kommen könnte, ist es auch möglich, dass Patienten, die derartige Therapieformen wählen, einer schulmedizinischen Dauertherapie reserviert gegenüberstehen. Es kann also nicht notwendigerweise von einer Therapietreue und damit einem Anfall unter Dauertherapie ausgegangen werden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Allgemeines

Die **chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)** ist eine häufige, vermeidbare und behandelbare Krankheit, die gekennzeichnet ist durch anhaltende Atemwegssymptome und eine Einschränkung des Luftstroms, welche auf Anomalien der Atemwege und/oder der Alveolen zurückzuführen sind, die in der Regel durch eine erhebliche Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen verursacht und durch Wirtsfaktoren, einschließlich einer anormalen Lungenentwicklung, beeinflusst werden [12].

Festzuhalten ist, dass die Krankheit per se nicht heilbar ist. Aus der weltweiten Krankheitsprävalenzerhebung (Global

Burden of Diseases) geht hervor, dass im Jahr 2019 212 Millionen Menschen an einer COPD erkrankt waren; mit einer Prävalenz von 55 % ist es die häufigste chronische Atemwegserkrankung [9]. Mit 328 Millionen Toten war die COPD im Jahr 2019 die dritthäufigste Todesursache weltweit; die durch den Tod an dieser Erkrankung verlorenen Lebensjahre summieren sich auf 54,6 Millionen (680,8/100.000 Menschen)! Die Anzahl aller dieser Werte ist dabei über die Jahre steigend [8].

Kurz zusammengefasst ist die COPD eine meist fortschreitende entzündliche Erkrankung der Atemwege, der Alveolen und des Mikrogefäßsystems der Lunge, die auf der chronischen Inhalation toxischer Gase beruht. Mit zunehmendem Verständnis wächst jedoch die Erkenntnis, dass es eine die Krankheit fördernde genetische Komponente zu geben scheint. Daher ist aktuell umstritten, welcher dieser pathophysiologischen Aspekte wirklich vermeid- und behandelbar ist. Bezüglich der komplexen Pathophysiologie der COPD sei auf sehr gute Übersichtsartikel zu diesem Thema verwiesen [13–15].

Das wichtigste funktionelle Merkmal der COPD ist die irreversible Einschränkung des exspiratorischen Luftstroms. Der Krankheitsprozess umfasst den Umbau der kleinen Atemwege und konsekutiven Verlust der elastischen Rückstellkräfte durch emphysematöse Zerstörung des Parenchyms, was zu einer fortschreitenden Abnahme des forcierten exspiratorischen Volumens (FEV_1) führt. In der Folge kommt es zu einer unzureichenden Entleerung der Lunge bei der Ausatmung, die zu einer nachfolgenden statischen und dynamischen Hyperinflation führt. Die Hyperinflation führt zur muskulären Erschöpfung zunächst der Atemhilfsmuskulatur und in extremis auch des Zwerchfells (dauerhafte Arbeit im kontrahierten Zustand durch die Hyperinflation), was eine verminderte alveolare Ventilation zur Folge hat, die schließlich auch zur Hypoxie führt. Schleimhypersekretion, die zu einem chronisch produktiven Husten führt, ist ein Merkmal der chronischen Bronchitis

und nicht notwendigerweise mit einer Einschränkung des exspiratorischen Luftstroms verbunden. Wenn sie vorhanden ist, ist die Schleimhypersekretion Folge einer erhöhten Anzahl von Becherzellen und vergrößerter submuköser Drüsen, die beide auf eine chronische Reizung der Atemwege zurückzuführen sind.

Diagnosestellung im Rettungsdienst

Da es sich bei der COPD um eine chronisch progrediente Erkrankung handelt, die mit fortschreitender Krankheitsschwere häufiger exazerbiert, sind die Patienten dem Rettungsdienstpersonal nicht selten – v. a. im Endstadium – durch wiederholte Einsätze bekannt.

Klinisch kann es schwierig sein, die COPD von einem Asthmaanfall zu differenzieren, da beide ähnliche Symptome aufweisen.

Die Unterscheidung gelingt häufig dadurch, dass sich die **Anamnese** der Patienten bei den Erkrankungen häufig erheblich unterscheidet (Tab. 1). Bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne eine Asthma-Anamnese oder ohne eine bekannte COPD sollte differentialdiagnostisch immer an ein **Asthma cardiale** gedacht werden.

Dauertherapie

Die Dauertherapie der COPD ist deutlich komplexer als diejenige des Asthmas. In der Dauertherapie der COPD kommen eine variable Kombination aus kurz- und langwirksamen β_2 -Agonisten und Anticholinergika als Basistherapie gegen die Bronchialobstruktion zum Einsatz [16]. Darüber hinaus werden je nach Schweregrad und vor allem individuellem Ansprechen inhalative oder orale Glukokortikoide, Phosphodiesterase-4-Inhibitoren, Mukolytika und sogar Antibiotika als Prophylaxe

Tabelle 1

Differentialdiagnostische Faktoren Asthma vs. COPD.

Faktor	Asthma	COPD
Alter bei Erkrankungsbeginn	jedes Alter, häufig Kinder/Heranwachsende	mittleres Alter, üblicherweise >40 Jahre
Rauchanamnese	möglich	sehr üblich, häufig >20 pack years
Allergie	sehr häufig, begleitend Ekzeme, allergische Rhinitis, atopische Erkrankung	unüblich
Familienanamnese	meist positiv	meist negativ
Kardinalsymptome	Dyspnoe, Husten, Keuchen und Engegefühl in der Brust	Husten, Auswurf und Dyspnoe
Auswurf	selten, wenig	häufig, viel
symptomfreier Zeitraum	rezidivierende Anfälle mit Symptomfreiheit in der Zwischenzeit	chronisch progredient ohne symptomfreien Zeitraum
Dyspnoe	sehr variabel, wechselt, hpts. nachts und in den Morgenstunden	persistierend, progredient, Exazerbationen
Spirometrie	Obstruktion vollständig reversibel	Obstruktion nicht vollständig reversibel
Hyperreakтивität des Bronchialsystems	vorhanden	häufig nicht vorhanden
Ansprechen auf Bronchodilatatoren	häufig zufriedenstellend	häufig nur unvollständig
Zerstörung von Lungengewebe	selten	häufig
Exazerbation/Anfall durch Infekt getriggert	selten Einzelfaktor, häufig zusätzlich beteiligt	hauptsächlicher Mechanismus

sowie extrem selten **Methylxanthine** eingesetzt; die Anwendung von Statinen sowie diverser monoklonaler Antikörper befindet sich in Testung. In sehr schweren Fällen kann auch eine **Heimsauerstofftherapie** oder **intermittierende nicht-invasive Beatmung** implementiert werden [12].

Pathophysiologie der akuten Exazerbation

Asthma

Exazerbationen bei Asthmapatienten sind Episoden, die durch eine fortschreitende Zunahme der typischen Symptome sowie eine fortschreitende Abnahme der Lungenfunktion gekennzeichnet sind, d. h. sie stellen eine Veränderung des Patientenzustandes dar, die eine Änderung der Behandlung erforderlich macht [7].

Exazerbationen treten in der Regel als Reaktion auf bekannte Trigger (Allergenexposition, Luftverschmutzung, jahreszeitliche Veränderungen, virale Infektionen der Atemwege u. v. m.) und/oder bei mangelnder Einhaltung der medikamentösen Dauerbehandlung auf.

Viele Asthmapatienten haben eine **Handlungsanweisung** für den Fall von Asthmaanfällen, mit der sie sich selbst behandeln. Rettungsdienstpersonal sollte daher immer erfragen, welche Maßnahmen von den Betroffenen selbst bereits durchgeführt wurden und ob der Notruf erst nach Versagen bzw. ausbleibender Besserung unter den getroffenen Maßnahmen erfolgt ist.

COPD

COPD-Exazerbationen sind komplexe Ereignisse, die in der Regel mit einer **verstärkten Entzündung** der Atemwege, einer **erhöhten Schleimproduktion** und ausgeprägtem **Air-Trapping** verbunden sind. Exazerbationen werden hauptsächlich durch Infektionen der Atemwege ausgelöst [17,18], aber auch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung und

Umgebungstemperatur können diese Ereignisse auslösen und/oder verstärken. Diese Veränderungen tragen zu verstärkter **Dyspnoe als Hauptsymptom** bei. Zu den weiteren Symptomen gehört ein **vermehrtes, zunehmend putrides Sputum**, welches zu verstärktem Husten und Keuchen führt. Einen dezidierten Notfallplan wie beim Asthma gibt es bei der COPD häufig nicht, hauptsächlich deswegen, weil der häufigste Grund für eine Exazerbation keiner spezifischen Akuttherapie zugänglich ist. Die Betroffenen versuchen meist, die Dosis ihrer Bronchodilatatoren zu erhöhen, was jedoch häufig nicht den gewünschten Effekt bringt, aber die Nebenwirkungen verstärkt. Wie auch beim Asthma sind bei der akuten Exazerbation der COPD häufig alle den Betroffenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft.

Präklinische Therapieoptionen/-algorithmen

Sauerstoffgabe

Als Hauptfaktor der Hypoxämie konnte sowohl bei der akuten Exazerbation der COPD als auch beim Asthma ein verändertes **Ventilations-Perfusions-Verhältnis** identifiziert werden [19]. Dabei scheinen das Ausmaß der Entzündung der kleinen Atemwege, aber auch der Schweregrad des bestehenden Emphysems ihren Anteil bei der Entstehung des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses zu besitzen [20]. Letztendlich finden sich sowohl eine **vermehrte Totraumventilation** (Emphysem) als auch eine **erhöhte Shuntfraktion** (Hypoventilation durch Bronchokonstriktion), was zu erniedrigten paO_2 -Werten führt und während Exazerbationen besonders agraviert [19–21]. Obwohl beide maßgebliche Faktoren einer inhalativen Sauerstofftherapie nur eingeschränkt zugänglich sind (Ventilations-Perfusions-Verhältnis $< 0,8$), wird ärztliches wie nicht-ärztliches Rettungsdienstpersonal überproportional häufig zur Einleitung einer hochdosierten Sauerstofftherapie verleitet [22]. Dabei wird meist von einer großen therapeutischen Breite des

Sauerstoffs ausgegangen und die Therapie häufig prophylaktisch zur Verhinderung einer Hypoxämie angewendet. Allerdings konnte in den letzten Jahren dieser „Kann-ja-nicht-schaden“-Effekt wissenschaftlich eindeutig widerlegt werden, und schädigende Effekte einer Hyperoxie wurden evident [23].

Bei beiden Erkrankungen ist die titrierte Sauerstoffgabe mit engen SpO_2 -Zielbereichen (Asthma 93–95 %, COPD 88–92 %) wissenschaftlich basierter breiter Konsens, mit der auch ein paradoyer CO_2 -Anstieg im Serum durch Aufhebung der hypoxisch-pulmonalen Vaskonstriktion (erhöhte Shuntfraktion durch Aufhebung der Bronchokonstriktion minderventiliert Alveolarbereiche) verhindert werden kann [7,12,24–29].

Dabei muss beachtet werden, dass der **Sauerstoffgehalt des Blutes** neben der Sauerstoffsättigung vor allem vom **Hämoglobingehalt** abhängt ($\text{CaO}_2 = 1,34 \times \text{Hb} \times \text{SpO}_2$; CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, Hb = Hämoglobinwert, SpO₂ = Sauerstoffsättigung des Blutes). Betroffene mit einer Polyglobulie tolerieren daher diese SpO_2 -Zielbereich deutlich besser als (relativ) anäme Betroffene.

Bezüglich einer Sauerstofftherapie bei chronisch hyperkapnischen COPD-Patienten tradiert sich ein besonderer Schädigungsmythos, der ein ganz eigenes Gefahrenpotenzial birgt: Im medizinischen Grundstudium wird häufig vermittelt, dass bei chronisch hyperkapnischen Patienten der eigentliche Hauptatemantrieb über den arteriellen CO_2 -Partialdruck (paCO_2) „abgeschaltet“ wird und stattdessen eine **Hypoxämie** zum Hauptatemtrigger wird, welcher durch die therapeutische Sauerstoffgabe ebenfalls „abgeschaltet“ wird. Die Angst vor der durch therapeutische Sauerstoffgabe induzierten Apnoe ist alltägliche Realität und führt bisweilen zum Vorenthalten des notwendigen Sauerstoffs. Die Theorie einer sauerstoffinduzierten Apnoe bei chronisch hyperkapnischen Patienten

wurde basierend auf einer Fallserie sowie einem Fallbericht (insgesamt 5 Patienten!) formuliert, jedoch wissenschaftlich bereits vor vielen Jahren methodisch einwandfrei widerlegt [30].

β₂-Sympathomimetika

Selektive β₂-Sympathomimetika sind auf Grund ihres Wirkprofils die Substanzgruppe, die in allen Leitlinien und Empfehlungen als erste und wichtigste Therapieoption genannt wird [7,12,31–36], da mit ihnen die **expiratorische Flusslimitierung** effektiv behandelt werden kann. Der bronchodilatatorische Effekt konnte in Form einer verbesserten FEV₁ belegt werden [37,38], die empfohlenen Dosierungen sind bislang aber nicht übereinstimmend evidenzbasiert. In Studien findet sich ein therapeutischer Effekt bereits mit niedrigeren Dosierungen als in oben genannten Dokumenten empfohlen sowie eine **lineare Dosis-Wirkung Beziehung** mit moderatem Nebenwirkungsprofil auch in den höheren Dosisbereichen [39–42].

Die empfohlene Dosierung von 2,5 mg Salbutamol via Vernebler bzw. 400 µg via MDI (Multidose Inhaler) hat sich jedoch in zahlreichen Studien als effektiv erwiesen, sodass hierfür nun quasi post-hoc eine gute Evidenzlage besteht.

Salbutamol (syn. Albuterol) ist ein langwirksamer, β₂-selektiver Adrenozeptor-Agonist mit schnellem Wirkeintritt [43], dessen Selektivität durch Modifizierung der Catechin-Grundstruktur der natürlich vorkommenden adrenergen Neurotransmittern Adrenalin und Noradrenalin erreicht wird. Im Gegensatz zu anderen β₂-selektiven Adrenozeptoragonisten hat es eine vernachlässigbare stimulierende Wirkung auf den α- und β₁-Adrenozeptor [44]. Salbutamol hat daher ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil sowie eine große therapeutische Breite [45]. Auf Rezeptorebene führt es über Stimulation eines Gs-Protein-gekoppelten Rezeptors und die folgende intrazelluläre Signaltransduktionskaskade letztendlich zu einer Relaxation der Bronchialmuskulatur [46].

Adrenalin besitzt ebenfalls über den β₂-Rezeptor vermittelte bronchodilatatorische Eigenschaften, die denen der selektiveren kurzwirksamen β₂-Sympathomimetika ähneln. Vernebeltes Adrenalin bietet darüber hinaus im Vergleich zu β₂-Agonisten die theoretischen Vorteile, dass es einen rascheren Wirkeintritt zeigt, durch seine α-agonistische Wirkung zusätzlich das Ödem der Bronchialschleimhaut verringert und den parasympathischen Tonus an den Bronchien reduziert, was ebenfalls zur Bronchodilatation beiträgt. Anders als selektive β₂-Agonisten führt Adrenalin durch die zusätzliche Stimulation der α-Rezeptoren des Lungengefäßsystems in ventilierten Lungenarealen nicht zu einer Reduktion des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses, wodurch die durch inhalative β₂-Agonisten möglicherweise induzierte (milde) Hypoxämie verhindert werden kann [47]. Zu den potenziellen Nachteilen inhalativ verabreichten Adrenalins gehören dagegen eine theoretische Bronchokonstriktion aufgrund seiner α-agonistischen Eigenschaften und die Notwendigkeit einer häufigeren und längeren Verabreichung der Substanz aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit.

In mehreren klinischen Untersuchungen wurde der Fragestellung einer Überlegenheit von Adrenalin gegenüber den selektiven β₂-Agonisten aufgrund eben genannter theoretischer Vorteile nachgegangen. In keiner dieser Untersuchungen konnte ein Vorteil von Adrenalin nachgewiesen werden; es zeigte sich jedoch ein geringes Nebenwirkungsprofil sowie eine vergleichbare Effektivität wie für die β₂-Agonisten [48–50]. Eine zu diesem Thema durchgeführte Metaanalyse bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien [51]. Bezüglich der effektiven Dosis von Adrenalin kommt die Metaanalyse zu dem Schluss, dass nur inhalative Dosierungen von ≥3 mg Adrenalin äquivalente Potenz zu den selektiven β₂-Agonisten besitzen [51].

Kortikosteroide

Kortikosteroide führen zu einer **Reduktion der Atemwegsinflammation** und dem damit vergesellschafteten Bronchial-

schleimhautödem und sind damit eine sehr früh in der Pathogenese vor allem des Astmas eingreifende Therapieoption. Kortikosteroide werden bei Asthma und COPD in aller Regel **inhalativ** angewendet; erst mit steigender Krankheitsschwere erhalten die Betroffenen eine systemische Kortikosteroid-Dauertherapie.

Inhalative Kortikosteroide sind synthetische Analoga, die aus dem Grundmolekül des Steroidgerüsts hergestellt werden. Bei der Entwicklung dieser Wirkstoffe hat man sich auf spezifische Eigenschaften konzentriert, sodass die aktuellen Wirkstoffe eine verbesserte Rezeptorselektivität und lokale Wirksamkeit bei reduzierter systemischer Bioverfügbarkeit und damit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil aufweisen. Aufgrund der Ähnlichkeiten einerseits, jedoch auch erheblicher Unterschiede zwischen den Wirkstoffen andererseits ist eine Charakterisierung der relativen Wirksamkeit sehr schwierig. Klinisch scheint kein einzelner Wirkstoff signifikante Vorteile oder zusätzliche Risiken gegenüber den anderen Wirkstoffen zu haben. Die **Dosis-Wirkungsbeziehung** der inhalativen Kortikosteroide ist nicht linear. Die höchste Effektivität liegt im unteren Dosisbereich. Eine Erhöhung der Dosis führt oft nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Wirkung.

Nach der Inhalation erreicht nur ein Teil der applizierten Dosis die Atemwege, je nach verwendeter Inhalationsmethode und -technik können bis zu 90 % der inhalierten Dosis im Oropharynx deponiert oder verschluckt werden [52,53]. Die häufig verwendeten speziellen Inhalatoren erhöhen den in den Atemwegen deponierten Anteil und effektivieren damit die Therapie [54].

Kortikosteroide beeinflussen den Krankheitsverlauf insgesamt, aber auch akute Exazerbationen positiv, wenn sie nach Auftreten der respiratorischen Verschlechterung appliziert werden [55]. Bei Betroffenen, die bereits eine dauerhafte Steroidtherapie erhalten, ist ein positiver Effekt wahrscheinlich; sicher ist jedoch, dass keine verstärkten Nebenwirkungen auftreten.

Bezüglich der Applikationsart gilt, dass die im Notfall effektivste Art der Applikation die inhalative Gabe ist. Eine orale Gabe ist einer intravenösen Gabe überlegen [56–60]. Dies gilt sowohl für Asthma als auch für COPD, die Effekte sind jedoch bei Asthma deutlich ausgeprägter.

Anticholinergika

Wie bei den meisten Säugetierarten dominiert auch beim Menschen die **cholinerge parasympathische Innervation der Lunge**. Die Freisetzung von Acetylcholin aus diesen Nervenendigungen reguliert den Tonus der Atemwege, die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur, die Schleimsekretion und die Vasodilatation durch Interaktion mit muskarinergen Acetylcholinrezeptoren.

Anticholinerge Substanzen werden schon seit Jahrhunderten zur Bronchodilatation eingesetzt, doch erst durch chemische Modifikation der Grundsubstanzen Atropin bzw. Scopolamin konnten stark geladene quarternäre Ammoniumsalze hergestellt werden, die sehr schlecht resorbiert werden und damit hauptsächlich **lokale Effekte** an der Lunge haben (z. B. Ipratropiumbromid).

Die anticholinerge Therapie hat einen **verzögerten Wirkeintritt** (30–60 Minuten); relevante Effekte bezüglich einer aktiven Bronchodilatation oder Reduktion der Schleimproduktion haben diese Substanzen nicht, allerdings verbessert sich die subjektive Dyspnoe unter anticholinriger Therapie deutlich [61].

Bei Erwachsenen und Kindern mit mittelschweren und schweren Asthmaanfällen ist die Akutbehandlung mit einer Kombination aus einem β_2 -Agonisten und einem Anticholinergikum mit weniger Krankenhausaufnahmen und einer Reduktion der Obstruktion im Vergleich zu alleiniger Behandlung mit β_2 -Agonisten verbunden [51,62–64]. Bei **COPD-Patienten** kann mit der Addition von Anticholinergika der Effekt der β_2 -Agonisten verlängert und bezüglich der bronchodilatatorischen Wirkung ver-

stärkt werden. Die **singuläre Inhalation von Anticholinergika ohne β_2 -Agonisten** hat bei beiden Erkrankungen keinen relevanten Effekt [65,66].

Magnesium

Magnesium wird eine **relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur** zugeschrieben, in der Lunge entsprechend einem bronchodilatatorischen Effekt [67]. Das Zustandekommen dieses Effektes ist bisher nicht restlos geklärt. Am wahrscheinlichsten erscheint derzeit eine antiinflammatorische Wirkung [68–70], allerdings könnten auch direkte Wirkungen an den Nerven, den motorischen Endplatten oder den glatten Muskelzellen ursächlich sein [71].

Der bronchodilatatorische Effekt von Magnesium ist besonders ausgeprägt, wenn die Gabe zusätzlich zu β_2 -Agonisten oder Anticholinergika erfolgt und wenn besonders schweren Krankheitszustände mit einer $FEV_1 < 30\%$ vorliegen.

In diesen Fällen wird der bronchodilatatorische Effekt der klassischen Bronchodilatatoren verstärkt und verlängert [72–76]. Aktuellen Untersuchungen folge kann die additive Gabe von Magnesium bei therapierefraktären bzw. lebensbedrohlichen Asthmaanfällen und COPD-Exazerbationen ohne Ansprechen auf β_2 -Agonisten und Anticholinergika, nicht jedoch der routinemäßige Einsatz als Erstlinientherapie empfohlen werden [7,72,75,76]. Dabei zeigte sich ein positiver Effekt vor allem für die intravenöse Gabe von 2 g als Kurzinfusion [63,75,77]; bezüglich der inhalativen Gabe sind die positiven Effekte fraglich [63,75,78]. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung an Asthmapatienten wurde gezeigt, dass ein höherer Schweregrad, eine schlechte Asthmakontrolle und häufigere Exazerbationen bei Asthmapatienten mit niedrigeren Magnesiumspiegeln im Serum verbunden sind [79]. Vor diesem Hintergrund wird auch die prophylaktische Magnesiumgabe diskutiert; hierzu fehlt die wissenschaftliche Datenlage bisher jedoch vollständig.

Methylxanthine

Die Gabe von **Theophyllin/Aminophyllin** kann weder für Asthmaanfälle noch für Exazerbationen einer COPD empfohlen werden; vielmehr muss von dieser Maßnahme eher abgeraten werden. Sowohl für die COPD als auch für das Asthma bronchiale ist die Evidenzlage auf Basis von Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien eindeutig, dass es **keinen positiven Effekt** bzgl. der Endpunkte gibt, dafür aber im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe deutlich mehr relevante Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen, Tremor, Palpitationen, Arrhythmien) [80,81].

Für Patienten mit fortbestehender lebensbedrohlicher Symptomatik nach Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen kann ein Therapieversuch mit Methylxanthinen als Rescue-Maßnahme in individueller Abwägung allerdings gerechtfertigt sein.

Nicht-invasive Beatmung

Es gibt nur wenige Untersuchungen zur **nicht-invasiven Beatmung bei akuten Asthmaanfällen**, und auch in den nächsten Jahren ist nicht mit relevanten neuen Erkenntnissen zu rechnen. In einer systematischen Analyse der vorliegenden Studien an insgesamt weniger als 300 Patienten fanden sich zudem methodische Mängel, sodass keine evidenzbasierte Aussage zur nicht-invasiven Beatmung bei Patienten mit akuten Asthmaanfällen über die Unbedenklichkeit hinaus getroffen werden kann [82]. Auch die einschlägigen Leitlinien geben diesbezüglich keine Empfehlung ab. Theoretische Vorteile der nicht-invasiven Beatmung beim akuten Asthmaanfall umfassen eine **Unterstützung bei der Überwindung des erhöhten Atemwegswiderstands** und damit eine **geringere Atemanstrengung**, die **Reexpansion atelektatischer Lungensegmente** sowie die **Mobilisierung von Sekreten**. Darüber hinaus kann der exspiratorische positive Atemwegsdruck den möglicherweise vorhandenen in-

trinsischen PEEP (positive endexpiratory pressure) antagonisieren. All diese Effekte könnten die Notwendigkeit einer Intubation zwar reduzieren, jedoch nicht sicher vermeiden. Ein praktikables Vorgehen wäre aus Sicht der Autoren, einen wohlüberlegten Versuch nicht-invasiver Beatmung nach Versagen der pharmakologischen Therapie bei sorgfältig überwachten Patienten zu wagen. Da sich der Zustand eines Asthmapatienten abrupt verschlechtern kann, muss ein mögliches Versagen der nicht-invasiven Beatmung rasch erkannt werden und die notwendigen Eskalationsschritte sollten rasch eingeleitet werden können.

Die Datenlage für den Einsatz der **nicht-invasiven Beatmung bei der COPD** ist im Gegensatz zum Asthma hervorragend. Bezuglich der Atemunterstützung wird die nicht-invasive mechanische Beatmung gegenüber der invasiven Beatmung bei akuten Exazerbationen der COPD bevorzugt. In mehreren qualitativ hochwertigen Studien konnte für die nicht-invasive Beatmung eine **hohe Erfolgsquote** nachgewiesen werden [83–85]. Dabei verbessert die nicht-invasive Überdruckbeatmung nachweislich die **Oxygenierung** und die **akute respiratorische Azidose**. Ebenfalls senkt sie die Atemfrequenz, die Atemarbeit und den Schweregrad der Atemnot, verringert aber auch Komplikationen wie beatmungsbedingte Lungenentzündung und die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Noch wichtiger ist, dass die Intubations- und Letalitätsraten durch diese Maßnahme gesenkt werden [84,86–88], da durch die nicht-invasive Atmungsunterstützung vor allem die **diaphragmale Atemarbeit** signifikant reduziert wird (Antagonisierung des intrinsischen PEEP durch externen PEEP [89]) und damit ein respiratorischer Arrest verhindert werden kann [90].

Auf der Basis der aktuellen Datenlage wird die nicht-invasive Beatmung bei akuter Exazerbation einer COPD frühzeitig im Krankheitsverlauf und damit auch bereits in der Präklinik empfohlen.

Bezuglich der **einzustellenden Parameter** gibt es keine generellen Empfehlungen. Aus der Erfahrung der Autoren könnten die initialen Parameter wie folgt aussehen:

- assistierte Spontanatmung mit einer hohen Druckunterstützung (8–12 mbar) zur Entlastung des Zwerchfells,
- lange Exspirationsphase (I:E-Verhältnis 1:2–1:2,5),
- PEEP tendenziell im Bereich 3–5 mbar [89] sowie
- FiO₂ titriert auf eine SpO₂ von 88–92 %.

Tabelle 2 stellt die genannten Therapieoptionen bei Asthma bzw. COPD nochmals zusammenfassend gegenüber.

Therapiealgorithmen

Asthma

Neben **Allgemeinmaßnahmen** wie

- Verbringen in eine aufrechte Körperhaltung zur Optimierung der Zwerchfellaktion,
- Anwendung der Lippenbremse zur Antagonisierung des intrinsischen PEEP sowie
- Zufuhr frischer, allergenfreier Luft sollte bei bestehender Hypoxämie oder subjektiv sehr starker Dyspnoe eine **titrierte Sauerstoffgabe** als rasch verfügbare Maßnahme erfolgen (Abb. 2). Dabei ist zu beachten, dass nicht we-

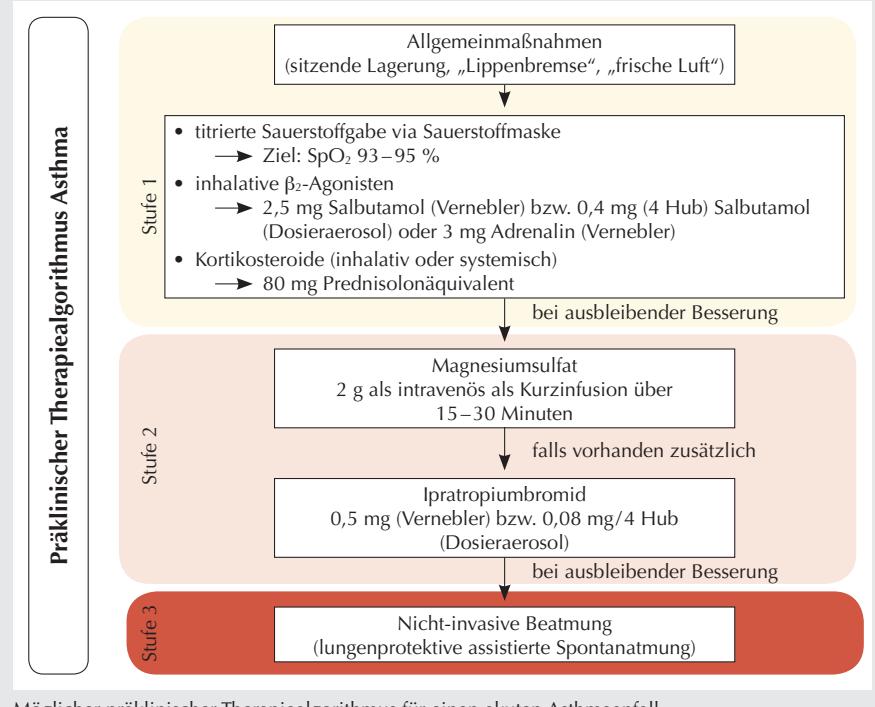
nige Patienten mit starker Dyspnoe eine Sauerstoffmaske nicht bzw. nicht gut tolerieren. In diesen Fällen sollte ggf. auf eine **nasale Applikationsform** gewechselt werden. Eine Sedierung der Betroffenen zum Zweck der Tolerierung einer ohnehin häufig verzichtbaren Sauerstofftherapie (Ziel-SpO₂ 93–95 %!) verbietet sich in diesem Kontext!

Als wichtigste Maßnahme sollte so früh wie möglich die **inhalative Gabe von β₂-Agonisten und Kortikosteroiden** erfolgen, systemische Gaben sind weniger effizient. Führen diese Maßnahmen nicht zur gewünschten Verbesserung der Symptomatik, kann die **intravenöse Gabe von 2 g Magnesium** erfolgen. Führt auch diese Maßnahme nicht zur Besserung, kann noch die **Inhalation von Anticholinergika** versucht werden, sofern diese Substanzen auf den Rettungsmitteln verfügbar sind. Scheitern alle bisher versuchten Therapien, sollte ein **Versuch einer nicht-invasiven Beatmung** erfolgen, bevor als letzter Schritt nach Versagen aller vorherigen Maßnahmen eine Sicherung des Gasaustauschs über eine **invasive Beatmung** erfolgen muss. Dabei sei erwähnt, dass auch die invasive Beatmung die Situation nicht sofort sichern muss und unter Umständen die Bronchospastik fortbesteht und zu entsprechenden Beatmungsproblemen führen kann.

Tabelle 2

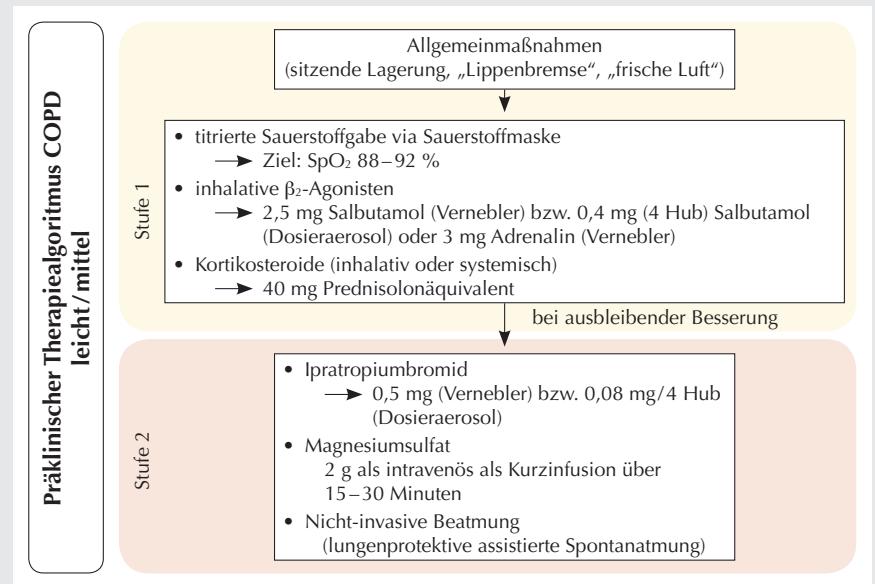
Zusammenfassende Gegenüberstellung der Therapieoptionen bei Asthma und COPD.

	Asthma	COPD
Sauerstoffgabe	Ziel-SpO ₂ 93–95 %	Ziel-SpO ₂ 88–92 %
β₂-Agonisten	ja, inhalativ (2,5 mg bzw. 0,4 mg/4 Hub)	
Adrenalin	Beta-Sympathomimetika nicht unterlegen, wenn Dosis 3–5 mg (inhalativ)	
Anticholinergika	(ja, inhalativ) (Ipratropiumbromid 0,5 mg bzw. 0,08 mg/4 Hub)	ja, inhalativ (Ipratropiumbromid 0,5 mg bzw. 0,08 mg/4 Hub)
Kortikosteroide	ja, inhalativ, hochdosiert (bis 80 mg Methylprednisolon/d)	ja, systemisch, moderat dosiert (40 mg Methylprednisolon)
Magnesium	ja, 2 g über 15–30 min. intravenös als Kurzinfusion, inhalativer Effekt fraglich	
Methylxanthine	nein	
nicht-invasive Beatmung	tendenziell erst bei terminaler Dekompensation einsetzen	frühzeitig einsetzen

Abbildung 2**COPD**

Auch die Therapie der respiratorischen Insuffizienz einer exazerbierten COPD sollte neben den bereits beim Asthma erwähnten Allgemeinmaßnahmen (Lüften

verrauchter Zimmer!) mit der titrierten Gabe von Sauerstoff, idealerweise über eine medizinische Sauerstoffmaske ohne Rückatmungsmöglichkeit, beginnen (Abb. 3).

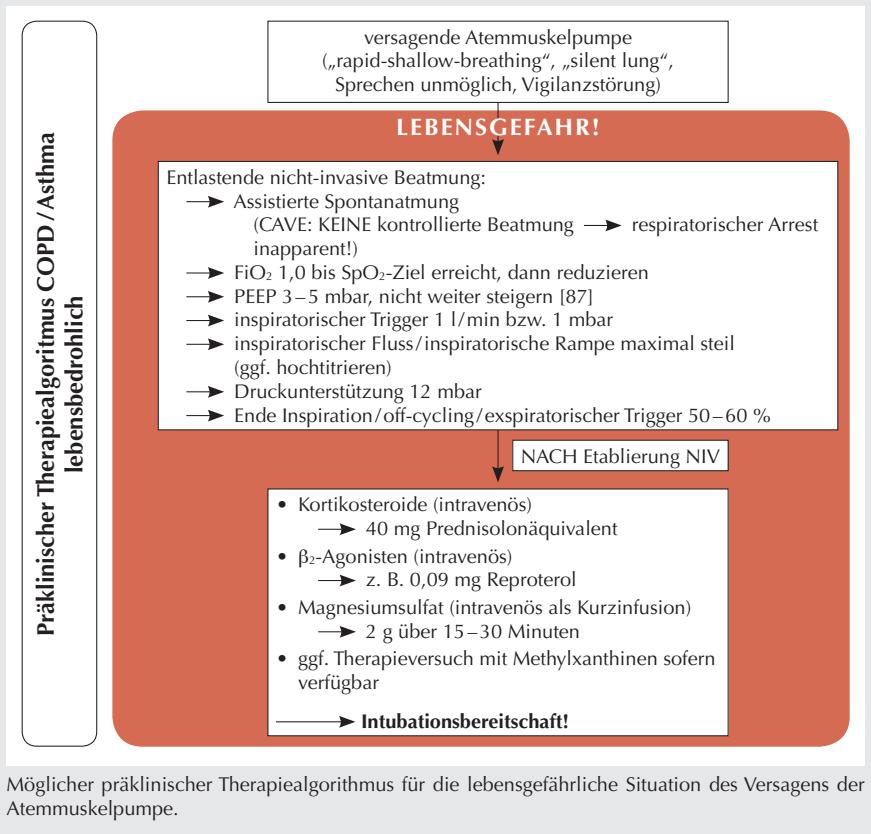
Abbildung 3

Auch bei der exazerbierten COPD ist die **inhalative Gabe von β₂-Agonisten** die wichtigste therapeutische Maßnahme. Zusätzlich sollte eine **Kortikosteroidgabe** erfolgen, idealerweise inhalativ, falls nicht möglich (nicht verfügbar, von betroffener Person nicht toleriert) systemisch (oral falls verfügbar, sonst intravenös). Bei ausbleibender Besserung kann noch der Versuch der **Inhalation von Anticholinergika** sowie die **intravenöse Gabe von Magnesium** als Kurzinfusion erfolgen; diese Maßnahmen sollten jedoch den Beginn der **nicht-invasiven Beatmung** nicht verzögern.

Patienten mit **versagender Atemmuskelpumpe** (rapid-shallow breathing = extrem hohe Atemfrequenz und minimales Atemzugvolumen; konsekutiv kaum Ventilation, Sprechen praktisch unmöglich, Einschränkungen der Vigilanz, schwere Hypoxie) befinden sich in **akuter Lebensgefahr**, hier muss unbedingt als erste Maßnahme ohne Verzögerung eine **entlastende nicht-invasive Beatmung** begonnen werden; Medikamentengaben sollten erst nach Etablierung der nicht-invasiven Beatmung und dann ausschließlich intravenös erfolgen. Bei diesen Patienten muss sich das präklinische Behandlungsteam darauf einstellen, dass eine Intubation rasch verfügbar sein muss (Abb. 4).

Literatur

- Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, Breay P, Buchalter M, Burr ML: Dyspnoea and quality of life in older people at home. Age Ageing 2001;30:155–159
- Pittet V, Burnand B, Yersin B, Carron PN: Trends of pre-hospital emergency medical services activity over 10 years: a population-based registry analysis. BMC health services research 2014;14:380
- Andersen MS, Johnsen SP, Sorensen JN, Jepsen SB, Hansen JB, Christensen EF: Implementing a nationwide criteria-based emergency medical dispatch system: a register-based follow-up study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013;21:53
- Prekker ME, Feemster LC, Hough CL, Carlbom D, Crothers K, Au DH, et al: The epidemiology and outcome of prehospital respiratory distress. Acad Emerg Med 2014;21:543–550

Abbildung 4

- American Thoracic Society AoCC: Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:321–340
- Bundesärztekammer. Indikationskatalog für den Notarzteinsatz. *Dtsch Ärztebl* 2013;110:521
- Asthma Glf: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–1222
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators: Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Resp Med* 2020;8:585–596
- Busse WW: Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68:158–166
- Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G: Montelukast for prevention

and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:278–287

- Disease GlfCOL. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 Report). 2021
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2004;350:2645–2653
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2011;365:1567–1575
- Elbeahiry AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JE, Jensen D, Mourad SM, et al: Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191:1384–1394
- Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG: Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When

and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:165–180

- Sethi S: Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117:286s–291s
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al: Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1114–1121
- Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Diaz O, Roger N, Rodriguez-Roisin R: Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 1997;10:1285–1291
- Barberà JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R: Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:895–901
- Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB: Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203–216
- Hale KE, Gavin C, O'Driscoll BR: Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department. *Emerg Med J* 2008;25:773–776
- Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L: Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Med Interne* 2019;40:670–676
- Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R: Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462
- Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al: Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728–733
- Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C: Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312–1317
- Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al: Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011;66:937–941
- Hanson CW, 3rd, Marshall BE, Frasch HF, Marshall C: Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1996;24:23–28

29. Abdo WF, Heunks LM: Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care* 2012;16:323
30. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al: Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:747–754
31. National Heart Lung, and Blood Institute: Asthma Management Guidelines. 2020
32. Bundesärztekammer: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 2020
33. British Thoracic Society: British guideline on the management o asthma 2019
34. (NICE) NIfHaCE: Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management 2021
35. Bundesärztekammer: Nationale Versorgungslinie COPD 2021
36. Affairs DoV, Defense Do: Clinical Practice Guideline for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021
37. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO: Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *The New Engl J Med* 2011;365:119–126
38. Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, Leclerc V, Le Gros V, Kottakis J, et al: Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Resp Med* 2001;95:817–821
39. Barnes PJ, Pride NB: Dose-response curves to inhaled beta-adrenoceptor agonists in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:677–682
40. Rodrigo C, Rodrigo G: High-dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* 1995;13:21–26
41. Clark DJ, Lipworth BJ: Dose-response of inhaled drugs in asthma. An update. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:58–74
42. Newhouse MT, Dolovich MB, Kazim F: Dose-effect relationship of the beta-agonists fenoterol and salbutamol in patients with asthma. *Chest* 1994;105:1738–1742
43. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single doses of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther* 1999;12:353–362
44. Price AH, Clissold SP: Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. *Drugs* 1989;38:77–122
45. Libretto SE: A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). *Arch Toxicol* 1994;68:213–216
46. Wallukat G: The beta-adrenergic receptors. *Herz* 2002;27:683–690
47. Coupe MO, Guly U, Brown E, Barnes PJ: Nebulised adrenaline in acute severe asthma: comparison with salbutamol. *Eur J Respir Dis* 1987;71:227–232
48. Adoun M, Frat JP, Dore P, Rouffineau J, Godet C, Robert R: Comparison of nebulized epinephrine and terbutaline in patients with acute severe asthma: a controlled trial. *J Crit Care* 2004;19:99–102
49. Plint AC, Osmond MH, Klassen TP: The efficacy of nebulized racemic epinephrine in children with acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2000;7:1097–1103
50. Abroug F, Nouira S, Bchir A, Boujdaria R, Elatrous S, Bouchoucha S: A controlled trial of nebulized salbutamol and adrenaline in acute severe asthma. *Intensive Care Med* 1995;21:18–23
51. Rodrigo GJ, Nannini LJ: Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2006;24:217–222
52. Ye Q, He X-O, D'Urzo A: A Review on the Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Management of Asthma. *Pulm Ther* 2017;3:1–18
53. Derendorf H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007;47:782–789
54. Payares-Salamanca L, Contreras-Arrieta S, Florez-Garcia V, Barrios-Sanjuanelo A, Stand-Nino I, Rodriguez-Martinez CE: Metered-dose inhalers versus nebulization for the delivery of albuterol for acute exacerbations of wheezing or asthma in children: A systematic review with meta-analysis. *Ped Pulm* 2020;55:3268–3278
55. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH: Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002308
56. Kearns N, Majers I, Harper J, Beasley R, Weatherall M: Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:605–17 e6
57. Manser R, Reid D, Abramson MJ: Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2010 (1)
58. Davies L, Angus RM, Calverley PMA: Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456–460
59. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jaquemet N, Haddon J, et al: Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:698–703
60. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW: Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741–1747
61. Belmonte KE: Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:297–304
62. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH: Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001284
63. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, Graudins A, Babl FE, Lunny C: Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012977
64. Stoodley RG, Aaron SD, Dales R: The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34:8–18
65. Anthonisen NR, Connell JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA* 1994;272:1497–1505
66. Levin DC, Little KS, Laughlin KR, Galbraith JM, Gustman PM, Murphy D, et al: Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta 2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996;100:S40–S48
67. Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, Condino-Neto A, Ribeiro JD: Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:54–60
68. Cairns CB, Kraft M: Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996;3:1093–1097
69. Bois P: Effect of magnesium deficiency on mast cells and urinary histamine in rats. *Br J Exp Pathol* 1963;44:151–155

70. Aoyagi K, Takeshige K, Sumimoto H, Nunoi H, Minakami S: Role of Mg²⁺ in activation of NADPH oxidase of human neutrophils: evidence that Mg²⁺ acts through G-protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:391–397
71. Politi HC, Preston RR: Is it time to rethink the role of Mg²⁺ in membrane excitability? *Neuroreport* 2003;14:659–668
72. Bichara M, Goldmann R: Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician* 2009;55:887–889
73. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley R: Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2114–2117
74. Nannini LJ, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R: Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *American Journal of Medicine* 2000;108:193–197
75. Ni H, Aye SZ, Naing C: Magnesium sulfate for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5:CD013506
76. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr.: Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001490
77. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI: Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010909
78. Knightly R, Milan SJ, Hughes R: Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD003898
79. Shaikh MN, Malapati BR, Gokani R, Patel B, Chatriwala M: Serum Magne-
- sium and Vitamin D Levels as Indicators of Asthma Severity. *Pulm Med* 2016;2016:1643717
80. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr: Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643
81. Nair P, Milan SJ, Rowe BH: Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742
82. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV: Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360
83. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ: Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004104
84. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 1995;333:817–822
85. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al.: Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;185:152–159
86. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al: Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555–1557
87. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS: Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1799–1806
88. Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931–1935
89. Vitacca M, Ceriana P, Prediletto I, Carlucci A, Panerini M, Ambrosino N, et al: Intrinsic Dynamic Positive End-Expiratory Pressure in Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2020;99:1129–1135
90. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, et al: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:1069–1076.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Lars-Olav Harnisch**

Klinik für Anästhesiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen, Deutschland

Tel.: 0551 39 63579
Fax: 0551 39 13329

E-Mail: lars-olav.harnisch@
med.uni-goettingen.de

ORCID-ID: 0000-0002-4935-3240