

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Adhärenz an außerklinische nicht-invasive Beatmungstherapie in der  
Routineversorgung chronisch ventilatorisch insuffizienter Patienten mit  
chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Heidi Hellmann, geb. Seredzus  
geboren am 11.09.1990 in Bernburg/Saale

Betreuer: Prof. Dr. Wolfgang Schütte  
Gutachter: 1. Prof. Dr. Michael Bucher  
2. PD Dr. Thomas Köhnlein, Teuchern

09.07.2019

29.04.2020

## Referat

Die nichtinvasive Heimbeatmungstherapie (NIV) kann bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz infolge COPD die Lebensqualität, physische Leistung und die Prognose verbessern. In den Studien, die diese Effekte belegen, wurden hohe Beatmungsdrücke und hohe Beatmungsfrequenzen benutzt. Die Fragestellung dieser Dissertation ist, inwieweit diese intensive Therapie von Patienten auch außerhalb klinischer Studien toleriert wird und ob es Prädiktoren für eine gute respektive schlechte Adhärenz gibt.

In dieser prospektiven nichtinterventionellen Studie wurden 100 an chronisch ventilatorischem Versagen infolge COPD leidende Patienten im Jahr 2011 rekrutiert und über vier Jahre nachbeobachtet. Es wurden die mittlere Beatmungsdauer pro Tag sowie die Abbruchrate und die Zeit bis zum Abbruch dieser Therapie erfasst.

75% aller initial auf NIV eingestellten Patienten beatmeten sich nach 4 Jahren. 14% der Patienten lehnten die NIV innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab, außerdem wurde bei 11% der Patienten die Therapie aus medizinischer Indikation beendet. Die NIV wurde von 52% aller Patienten mindestens 5,9 Stunden täglich durchgeführt. 34% der Patienten nutzten die NIV weniger als 5,9 Beatmungstunden pro Tag. Die durchschnittliche tägliche Beatmungstundenzahl betrug 7,9 Stunden, der Median lag bei 6 Stunden. 13 Patienten beatmeten sich fast kontinuierlich.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine langfristige Adhärenz an intensive und  $p\text{CO}_2$ -wirksame nicht-invasive Beatmungstherapie unter klinischen Routinebedingungen bei einem relevanten Anteil an Patienten erreicht wird und vergleichbar ist mit der Adhärenz, die in klinischen Studien erreicht wird. Die Daten lassen einen direkten positiven Zusammenhang zwischen der initialen Krankenhausverweildauer und der Adhärenz erkennen. Entgegen anderen Studien konnten wir keinen Einfluss des Body Mass Index auf die Adhärenz feststellen. Auch das Alter und das Geschlecht sind gemäß unseren Daten als Prädiktoren nicht geeignet.

Hellmann, Heidi: Adhärenz an außerklinische nicht-invasive Beatmungstherapie in der Routineversorgung chronisch ventilatorisch insuffizienter Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2019

## Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung .....	1
1.1 Compliance, Adhärenz, Konkordanz, Persistenz und Abusus .....	1
1.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung - COPD .....	4
1.3 Therapieformen bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz: Atmungsunterstützende Verfahren.....	10
2 Zielstellung .....	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Patientenauswahl.....	16
3.2 6-Minuten-Gehtest.....	16
3.3 Nicht-invasive Beatmungstherapie .....	18
4 Ergebnisse .....	21
4.1 Patientendaten .....	21
4.2 Beatmungscharakteristik und Beatmungseffektivität.....	22
4.3 Therapieabbruch .....	23
4.4 Nutzungsdauer, Einteilung nach Adhärenz.....	25
5 Diskussion.....	29
6 Zusammenfassung.....	42
Thesen .....	43
Literaturverzeichnis .....	44
Anhang.....	52
Selbstständigkeitserklärung.....	53
Erklärung über frühere Promotionsversuche .....	54
Danksagung .....	55

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

AF	Atemfrequenz
APCV	Assisted Pressure Controlled Ventilation
AZV	Atemzugvolumen
BE	Base Excess / Basenüberschuss
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FEV 1	Forced Expiratory Volume in 1 Second
ges.	Gesamt
HCO <sub>3</sub>	Standardbicarbonat
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KI	Konfidenzintervall 95%
k.A.	Keine Angabe
kPa	Kilopascal
m	Männlich
MW	Mittelwert
NIB	Nicht-invasive Beatmungstherapie
NIV	Nicht-invasive Ventilation
OG	Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
Pinsp	Inspiratorischer Druck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PSV	Pressure support ventilation/ druckunterstützte Beatmung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RV	Residualvolumen

SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
T <sub>insp</sub>	Inspirationsdauer
UG	Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls
VC <sub>in</sub>	Inspiratorische Vitalkapazität
VC <sub>in s/l</sub>	Differenz der Vitalkapazität zwischen sitzend und liegend
w	Weiblich
6-MGT	6-Minuten-Gehtest

## 1 EINLEITUNG

---

### 1.1 COMPLIANCE, ADHÄRENZ, KONKORDANZ, PERSISTENZ UND ABUSUS

War die Medizin früher eher paternalistisch geprägt, tritt heute vermehrt der Patient in die Therapie(mit-)verantwortung. Insbesondere chronische Erkrankungen erfordern vom Patienten ein gewisses Selbstmanagement in ihrer Behandlung. Im Gegensatz zu akuten Erkrankungen, bei denen der Arzt die Verantwortung für den Patienten übernimmt, Therapieentscheidungen trifft und für deren Umsetzung sorgt, „gehört“ die chronische Erkrankung überwiegend dem Patienten und mit ihr auch die Therapie. Um eine Selbstverantwortlichkeit herstellen zu können, ist eine umfassende Aufklärung, Schulung und Unterstützung durch den behandelnden Arzt notwendig. Diese Selbstverantwortlichkeit betrifft dann die Nutzung der Therapie (Nutzung/Nichtnutzung), die korrekte Nutzung der Therapie (korrekte/ fehlerhafte Anwendung) und die Dauer der Nutzung (langfristige Nutzung/ Abbruch nach kurzer Nutzung). Für die Bezeichnung der Therapietreue, also der langfristigen Nutzung bei chronischen Erkrankungen existieren verschiedene Begriffe: Compliance, Adhärenz, Konkordanz und Persistenz. Sie sollen im Folgenden zunächst kurz erklärt werden.

Die ersten Definitionen der Compliance gehen auf Sackett und Haynes Mitte der Siebzigerjahre zurück. Sie beschreiben die Compliance als die Therapietreue des Patienten, also z.B. das Einhalten einer vorgegebenen Diät oder die vorschriftsmäßige Tabletteneinnahme nach einem vorgegebenen Schema (Haynes und Sackett 1976, S. 1ff.). Compliance kann also als eine Therapietreue durch einen passiven Patienten, der Anweisungen erhält, bezeichnet werden (Sabaté 2003, S. 3 und S. 139).

Wenngleich häufig synonym verwendet, wird die Adhärenz zunehmend hiervon abgegrenzt als Therapietreue zu einem von Arzt und Patient gemeinsam entwickelten Behandlungsplan. Der Arzt ist hierbei für den Aufbau der Arzt-Patienten-Beziehung sowie die umfangreiche Informationsweitergabe verantwortlich, sodass dem Patienten eine begründete Entscheidung ermöglicht wird (Chesney et al. 2000, S. 1603, Bourbeau und Bartlett 2008, S. 831, Anderson und Funnell 2000, S. 598). Dem Patienten obliegt also die Kontrolle und er trägt aber auch die Konsequenzen der von ihm getroffenen Entscheidungen. Wiederum andere Quellen sprechen von Adhärenz als zeitlich weiterentwickelten bzw. Modebegriff der Compliance und unterscheiden inhaltlich nicht (Heesen et al. 2006, S. 234, Anderson und Funnell 2000, S. 600). Im Folgenden soll in Bezug auf unsere Studie von Adhärenz und nicht von Compliance gesprochen werden, da die

Patienten umfangreich über die Therapie und deren Funktionsweise aufgeklärt wurden und die Entscheidung zur Einleitung sowie Nutzung der nicht-invasiven Beatmungstherapie im Konsens von Arzt und Patient getroffen wird.

Von Konkordanz spricht man, wenn die Entscheidung für eine bestimmte Therapieform im Einverständnis von Arzt und Patient getroffen wird. Dies setzt einen offenen Informationsaustausch, ggf. eine Schulung zu Wirkungen und Nebenwirkungen sowie Vertrauen, also eine starke Arzt-Patienten-Beziehung voraus (Bissell et al. 2004, S. 858, Lee et al. 2006, S. 2569). Die Konkordanz ist also die Voraussetzung, um im zeitlichen Verlauf von Adhärenz zu sprechen.

Mit der Persistenz wird beschrieben, wie lange ein Patient den Behandlungsplan umsetzt (Cramer et al. 2008, S. 44ff., Vrijens 2005, S. 618). Hierbei wird jedoch nicht berücksichtigt, ob die Medikation korrekt eingenommen wird, ob beispielsweise zu viel oder zu wenig, zu häufig oder zur falschen Tageszeit. Es handelt sich um eine rein zeitliche Nomenklatur (Vrijens 2005, S. 618, Sabaté 2003, S. 5).

Wird eine Therapie ohne hinreichende Indikation oder in einer ungeeignet hohen Dosierung oder unpassend lange durchgeführt, so spricht man von Abusus. Als ursächlich hierfür werden Wechselwirkungen zwischen der Therapie selbst (Symptomkontrolle), der Persönlichkeit des Patienten und des Umfeldes angenommen (Ladewig D., S. 412f.). Hauptproblematik des Abusus sind die Folgen, die physischer, psychischer und sozialer Natur sein können (Ladewig D., S. 413). Gebräuchlich ist der Begriff „Abusus“ auch in Bezug auf Genussmittel wie Nikotin oder Alkohol.

Die Bedeutung der Adhärenz zeigt sich im Outcome des Patienten sowie in den Kosten, die für das Gesundheitssystem entstehen: Eine höhere Therapietreue geht mit geringeren Kosten des Gesundheitssystems, einer erhöhten Patientensicherheit sowie einem verbesserten Outcome einher. Zudem senkt sie Mortalität und Morbidität und sorgt für eine erhöhte Lebensqualität des Patienten und des Arztes (Sabaté 2003, S. 20, Simpson 2006, S. 1, Irvine et al. 1999, S. 566). Die höheren Kosten infolge Non-Adhärenz sind zurückzuführen auf resultierende Krankenhauseinweisungen und Mehrverschreibungen. Jährlich werden in Deutschland Arzneimittel im Wert von mehr als einer Milliarde Euro entsorgt (Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände, Kassenärztliche Vereinigung, S. 3), im Jahr 1993 betrug dies etwa 12% der erbrachten Ausgaben (Buschmann 1998, S. 154).

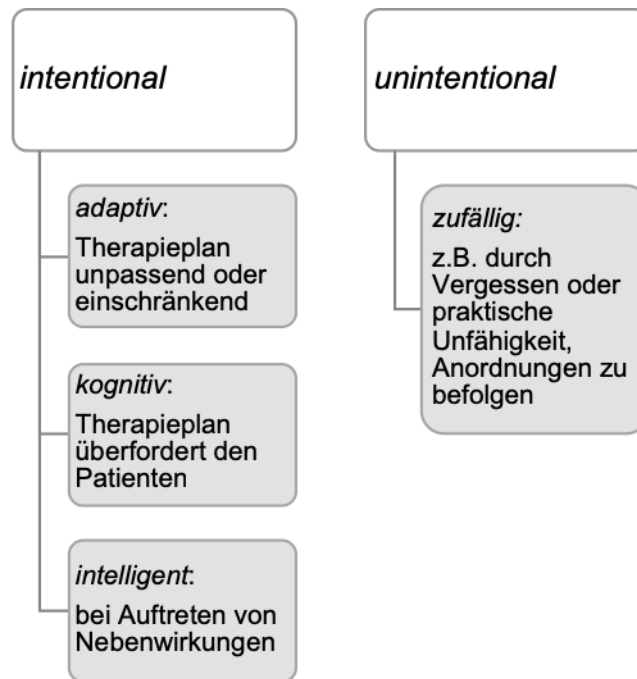


Abbildung 1: Formen der Non-Adhärenz  
Quelle: Wilker 1994, S. 284ff.

Jedoch kann Non-Adhärenz nicht ausschließlich als negativ betrachtet werden, weshalb man zwischen intentionaler und unintentionaler Non-Adhärenz unterscheidet (siehe Abbildung 1).

Betrachten wir zunächst die intentionale Non-Adhärenz: Zum einen ist sie Ausdruck der Selbstbestimmung des Patienten, insbesondere wenn der Therapieplan nicht zum Patienten passt und diesen einschränkt (sog. adaptive Non-Adhärenz). Zum anderen kann sie Ausdruck von Überforderung sein (sog. kognitive Non-Adhärenz) und schließlich dient sie der Vermeidung von Nebenwirkungen und Folgeschäden (sog. intelligente Non-Adhärenz).

Dem gegenüber steht die unintentionale, also zufällige Non-Adhärenz, die insbesondere praktische Hürden beinhaltet, z.B. Vergessen der Einnahme/ Nutzung oder die Unfähigkeit, Tabletten anordnungsgemäß zu teilen. So ergibt sich, dass bei Nichteinhalten des u.U. gemeinsam erarbeiteten Therapieplans keine Sanktionierung, sondern eine Ursachensuche, Anpassung und Unterstützung notwendig ist (Krolop und Jaehde 2012, S. 100, Wilker 1994, S. 111, Heesen et al. 2006, S. 234, Sabaté 2003, S. 21).

Davon abzugrenzen, aber nicht minder problematisch, ist der Missbrauch von Therapien. Neben schweren organischen Schäden, sind hier insbesondere auch die sozialen Folgen wie Stigmatisierung bei Medikamentenmissbrauch oder, bezugnehmend auf unsere



Studie, mangelnde Kommunikationsfähigkeit und Teilhabe am sozialen Leben unter pausenloser Beatmungstherapie zu betrachten.

Die verschiedenen Formen der Non-Adhärenz bedingen unterschiedliche Änderungen bzw. Anpassungen der Therapie.

Die Messung der Therapietreue kann je nach Behandlungsform in unterschiedlicher Weise geschehen. Unterschieden werden direkte und indirekte Methoden: Als direkte Methode zählt beispielsweise das Auslesen der Beatmungsstunden eines Beatmungsgerätes oder die Bestimmung eines Wirkstoffes oder Metaboliten im Blut oder Urin, als indirekte Methode beispielweise die Anwendung eines Fragebogens zur Einnahme der Medikation, z.B. in Form eines Eigen- oder Fremdreportes. In unserer Studie die Adhärenz direkt bestimmt. Es wurden die Beatmungsstunden des verwendeten Beatmungsgerätes zu den einzelnen Follow-up-Zeitpunkten und zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie ausgelesen und hieraus die durchschnittliche tägliche Nutzung errechnet.

## 1.2 CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG - COPD

Gemäß der Definition der World Health Organisation handelt es sich bei der COPD, der Chronic obstructive pulmonary disease, um eine Bezeichnung für das Zusammentreffen mehrerer Symptome: Chronischer Husten, Luftnot und die Produktion größerer Sputummengen (World Health Organization 08.10.2017).

Die Hauptursache der COPD ist das Zigarettenrauchen, es wird für 80-90% der COPD-Erkrankungen verantwortlich gemacht (Lorenz und Nowak 2009, S. 154). Infolge der Dauerexposition der Schleimhaut mit den Noxen des Zigarettenrauches gehen die Zilien der Schleimhaut zugrunde, es kommt zudem u.a. zur Hyperplasie und Hypertrophie der bronchialen schleimproduzierenden Drüsen und der Becherzellen sowie zur Hypertrophie glatten Muskeln der Bronchialwände, beginnend in der Peripherie. Hieraus resultiert eine Enge der Bronchien (Lorenz und Nowak 2009, S. 154). In Betrachtung des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes erhöht sich der Widerstand bei Verkleinerung des Radius um die vierte Potenz:

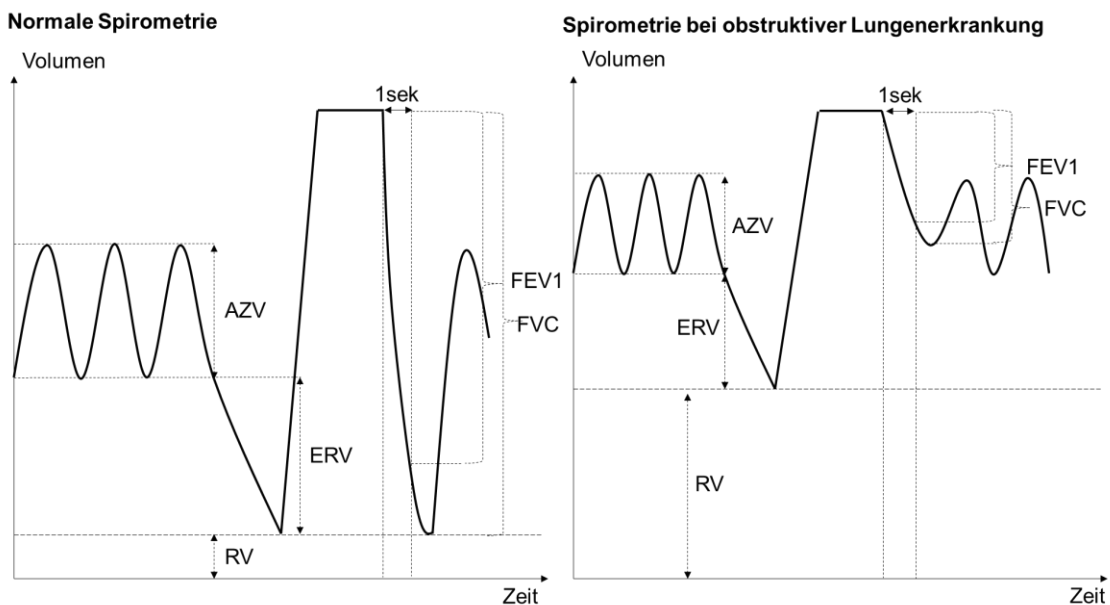
$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{r^4 \times \pi}$$

$$\text{d.h. } R \sim 1/r^4$$

*Formel 1: Hagen-Poiseuillesches Gesetz*

R=Widerstand, l= Länge des Rohrabchnittes,  $\eta$ = Viskosität, r= Radius

Für COPD-Patienten bedeuten die oben genannten Veränderungen der Bronchialschleimhaut und -muskulatur eine massive Erhöhung des Atemwegswiderstandes, der auch als Resistance bezeichnet wird. Diese Obstruktion kann bodyplethysmografisch mithilfe des Tiffeneau-Index beschrieben werden: Dieser relative FEV1-Wert beschreibt die forcierte Einsekundenkapazität in Relation zur forcierten Vitalkapazität, also das maximal in der ersten Sekunde der forcierten Expiration ausgeatmete Volumen im Verhältnis zu jenem Volumen, das insgesamt nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung ist aufgrund des erhöhten Atemwegswiderstandes der expiratorische Fluss reduziert, es verbleibt nach der forcierten Expiration zu viel Luft in der Lunge (verminderter FEV1-Wert und erhöhtes Residualvolumen), es erfolgt sogenanntes „Air trapping“, der Tiffeneau-Index wird entsprechend reduziert (Lorenz und Nowak 2009, S. 13f.).



*Abbildung 2: Vereinfachte, typische Spirogramme bei normaler Lungenfunktion und obstruktiver Atemwegserkrankung*

Quelle: Darstellung nach Lorenz und Nowak 2009, S. 13f.

Im Gegensatz zum Asthma Bronchiale ist die Obstruktion bei der COPD nach Inhalation von Betasympathomimetika nicht oder nur unvollständig reversibel (Reversibilität <400 ml). Von einer Obstruktion wird gesprochen, wenn der Tiffeneau-Index nach suffizienter Inhalation eines Bronchodilatators kleiner als 70%, bzw., aufgrund seiner Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, kleiner als der untere Grenzwert LLN ist (C. Vogelmeier 2007). Die Schweregradeinteilung erfolgt dann anhand des FEV1-Wertes:

Stadium I (leichte Obstruktion)	FEV 1 $\geq$ 80%, FEV/FVC <70%
Stadium II (mittelschwere Obstruktion)	FEV1 $\geq$ 50% aber <80%, FEV/FVC <70%
Stadium III (schwere Obstruktion)	FEV1 $\geq$ 30% aber <50%, FEV/FVC <70%
Stadium IV (sehr schwere Obstruktion)	FEV1 < 30%, FEV/FVC <70% oder FEV1 <50% plus respiratorische Insuffizienz

*Tabelle 1: Stadien der COPD nach GOLD*

Quelle: Darstellung nach C. Vogelmeier 2007, S. e9ff.

Die Definition der COPD betrachtet neben der FEV1 und dem Tiffeneau-Index, welcher auch bei gesunden über 50-Jährigen unter 70% liegen kann, das Exazerbationsrisiko und die Symptomatik. Die Symptomatik wird mittels mMRC (Modified British Medical Research Council) erfasst, die subjektive Belastung durch die Erkrankung mittels CAT (COPD Assessment Test). In Abhängigkeit der Exazerbationshäufigkeit wird dann in die Gruppen A, B, C und D eingeteilt.

mMRC Stufe 0	Ich werde nur bei starker Belastung kurzatmig.
mMRC Stufe 1	Ich werde kurzatmig, wenn ich mich auf ebener Erde beile oder wenn es leicht ansteigt.
mMRC Stufe 2	Ich gehe wegen Atemnot langsamer als Altersgenossen oder ich muss anhalten, um Luft zu holen, wenn ich auf ebener Erde gehe.
mMRC Stufe 3	Ich halte an nach 100m oder nach wenigen Minuten an (ebenerdig), um Luft zu holen.

*Tabelle 2: mMRC - Modified British Medical Research Council*

Quelle: Erfassung der Dyspnoe, nach Vogelmeier et al. 2018, S. 260

## Wie geht es Ihnen mit Ihrer COPD? Füllen Sie den COPD Assessment Test™ (CAT) aus!

Dieser Fragebogen wird Ihnen und Ihrem Arzt helfen, die Auswirkungen der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) auf Ihr Wohlbefinden und Ihr tägliches Leben festzustellen. Ihre Antworten und das Test-Ergebnis können von Ihnen und Ihrem Arzt dazu verwendet werden, die Behandlung Ihrer COPD zu verbessern, damit Sie bestmöglich davon profitieren.

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was derzeit am besten auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie (X) in jeder Zeile bitte nur eine Möglichkeit an.

Beispiel: Ich bin sehr glücklich (0)  (1) (2) (3) (4) (5) Ich bin sehr traurig

		PUNKTE	
Ich huste nie	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich huste ständig	
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich bin völlig verschleimt	
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust	
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem	
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt	
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen	
Ich schlafe tief und fest	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest	
Ich bin voller Energie	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Ich habe überhaupt keine Energie	
<b>SUMME</b>			

Das CAT Logo ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe. © 2009 GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe. Alle Rechte vorbehalten.

493832PC017A\_DS5FC00181121\_01.2017

Abbildung 3: CAT – COPD Assessment Test, Erfassung der subjektiven Belastung durch die Erkrankung

Quelle: Vogelmeier et al. 2018, S. 261

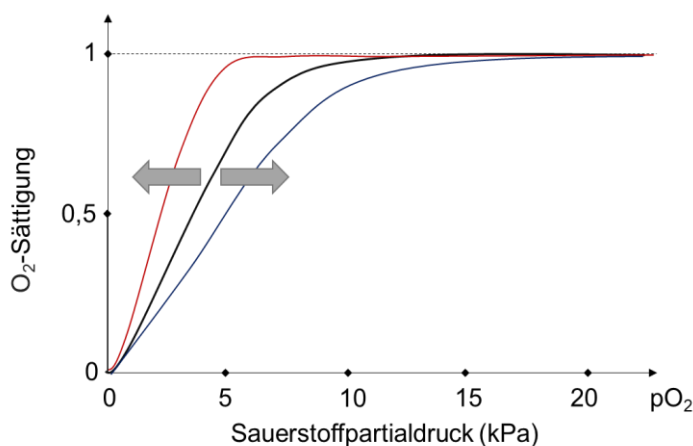
		Symptome	
		mMRC ≤ 1 CAT <10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
Exazerbationen	≤ 1 Exazerbation, ambulant behandelt	A	B
	≥2 Exazerbationen od. 1 mit Krankenhausbehandlung	C	D

Tabelle 3: Schweregrade der COPD

Quelle: Vogelmeier et al. 2018, S. 260

## Respiratorisches und ventilatorisches System und chronisch respiratorische Insuffizienz

Die Atmung setzt sich zusammen aus einer ventilatorischen und einer respiratorischen Komponente. Während der respiratorische Anteil insbesondere die Lunge bzw. die Alveolen und ihre Alveolarwände selbst betrifft, umfasst das ventilatorische System das Zwerchfell, den knöchernen Thorax, die Atemmuskulatur, das ZNS und die Nerven, die die Atemmuskulatur innervieren. Das ventilatorische System beschreibt also die Atempumpe: Durch Innervation des Zwerchfells sowie der inspiratorisch wirksamen Muskulatur kommt es zu einer Vergrößerung des intrathorakalen Volumens. Hierdurch ergibt sich ein Unterdruck und die Luft wird über den Mund in den Thorax gesaugt. In der Lunge findet an den Alveolarmembranen Diffusion statt, das Kohlenstoffdioxid wird in den Alveolarraum abgegeben und der Sauerstoff aufgenommen. Der größte Anteil des Kohlenstoffdioxids ist im Plasma gelöst oder im Bicarbonat gebunden, weniger als Carbaminohämoglobin, also an Hämoglobin gebunden. Sauerstoff wird überwiegend an Hämoglobin gebunden und kann fast nicht im Plasma gelöst transportiert werden. Jedes Hämoglobinmolekül ist infolge seines Aufbaus in der Lage, vier Sauerstoff zu transportieren, an jeder Hämgruppe eines. Die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff ist abhängig von dem vorherrschenden pH-Wert, dem  $p\text{CO}_2$ , der 2,3-Bisphosphoglyceratkonzentration und der Temperatur (siehe Abbildung 4). Entsprechend ist die Sauerstoffaufnahme bei niedrigerem pH-Wert, höherem  $p\text{CO}_2$ , höherer Temperatur und höherer 2,3-Bisphosphoglyceratkonzentration erschwert (Thieme via medici 2018, S. 1).



Linksverschiebung – Affinitätszunahme

- pH ↑ (H<sup>+</sup>-Konzentration)
- pCO<sub>2</sub> ↓
- Temperatur ↓
- 2,3-BPG ↓

Rechtsverschiebung – Affinitätsabnahme

- pH ↓ (H<sup>+</sup>-Konzentration)
- pCO<sub>2</sub> ↑
- Temperatur ↑
- 2,3-BPG ↑

Abbildung 4: Sauerstoffaffinität

Quelle: Thieme via medici 2018, S. 1

Die Oxygenierung des Hämoglobins in der Lunge fördert die Abgabe des Kohlendioxids. Allerdings kann es auf zentraler Ebene bei bereits stattgehabter Adaptation an erhöhte Kohlenstoffdioxidwerte zu einer Reduktion des Atemantriebs und konsekutiv zu einer Erhöhung des  $p\text{CO}_2$  kommen, worauf später vertiefend eingegangen werden soll.

### Chronische hypoxische respiratorische Insuffizienz

Kommt es zu einem gestörten Gasaustausch in der Lunge, z.B. durch Verdickung der Alveolarwände (Fibrosierung) oder ihrer Rarefizierung (z.B. beim Lungenemphysem), wird sich dies zunächst in einer Hypoxämie bemerkbar machen. Die Diffusionskapazität von Sauerstoff ist 20-mal geringer als die für Kohlendioxid, weshalb nur die Sauerstoffaufnahme, nicht jedoch die Kohlendioxidabgabe maßgeblich vermindert ist (Windisch et al. 2010, S. 210). Die chronische hypoxische respiratorische Insuffizienz, früher auch als respiratorische Partialinsuffizienz bezeichnet, ist durch Sauerstoffzufuhr therapierbar.

### Chronische ventilatorische Insuffizienz

Kommt es jedoch zu einer erhöhten Last bzw. Überlastung der Atemmuskelpumpe oder zu einer verminderten Kapazität dieser, so folgt hieraus eine alveoläre Hypoventilation. Das anfallende Kohlendioxid kann infolge der reduzierten Ventilation nicht ausreichend abgeatmet werden und es resultiert eine Hyperkapnie, die im Verlauf infolge einer Sollwertverstellung der Ventilation mit einer Hypoxämie assoziiert ist (Kabitz 2014, S. 2). Die Ursachen des ventilatorischen Versagens, das früher als respiratorische Globalinsuffizienz bezeichnet wurde, sind aufgrund der Komplexität des Systems vielfältig: Neben zentralen Atmungsregulations- und -antriebsstörungen und neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen, spielt eine erhöhte ventilatorische Last insbesondere bei Thoraxdeformitäten, dem Obesitas Hypoventilationssyndrom und der von uns betrachteten COPD eine wesentliche Rolle (Roussos und Macklem 1982, S. 786ff., Kabitz 2014, S. 2f., Windisch et al. 2010, S. 210, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. 2017, S. 14ff., Hein et al. 2006, S. 148f.). Neben der primären Überlastung der Atempumpe spielt bei COPD außerdem eine verminderte Kraft der Atemmuskulatur, zum Beispiel bei Lungenemphysem, eine Rolle. Bei tief stehendem Zwerchfell (Lungenemphysem) ist außerdem eine verminderte Umsetzung von Zwerchfellmuskulatur in Ventilation ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus, der zu ventilatorischem Versagen führt. Symptomatisch werden die betroffenen Patienten mit Luftnot, Kopfschmerzen und Leistungsinsuffizienz (Lorenz und Nowak 2009, S. 482). Neben

chronisch respiratorischer Insuffizienz kann akute respiratorische Insuffizienz in Folge akuter Verschlechterung einer chronischen Erkrankung (acute on chronic) oder bei akuter Komorbidität, z.B. bei einer schweren Pneumonie, auftreten. Die Merkmale des akuten respiratorischen Versagens werden zum einen klinisch und anamnestisch, zum anderen paraklinisch mit der Blutgasanalyse beschrieben. Die Patienten berichten üblicherweise von einer akuten Zunahme der Dyspnoe und vermehrtem, bei Infektion zudem eitrigem oder grünem Sputum. Sie nutzen die Atemhilfsmuskulatur über das übliche Maß hinaus und blutgasanalytisch fällt eine zunehmende Hyperkapnie und Hypoxämie auf, oft mit respiratorischer Azidose.

### **1.3 THERAPIEFORMEN BEI CHRONISCHER VENTILATORISCHER INSUFFIZIENZ: ATMUNGSUNTERSTÜTZENDE VERFAHREN**

#### Prinzipien der Langzeitbeatmung

Liegt chronisches ventilatorisches Versagen vor, wie oben definiert, kann eine nicht-invasive Beatmungstherapie, also eine maschinelle Beatmung, ohne dass eine Intubation notwendig ist, eingeleitet werden. Bezüglich der Therapie existieren nationale Empfehlungen: Hein et al. verlangen neben einer Diagnose auch die umfassende Aufklärung des Patienten und die Organisation der häuslichen Situation vor Therapieeinleitung (Hein et al. 2006, S. 149). Ziel der Beatmungstherapie soll eine Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität des Patienten sowie die Verringerung der Komplikationen und Exazerbationen sein (Lorenz und Nowak 2009, S. 482).

Die Beatmungstherapie wird gewöhnlich mit einer Gesichtsmaske durchgeführt, die Mund und Nase überdeckt. Alternativ kann auf eine Nasen- oder Vollgesichtsmaske ausgewichen werden, Schönhofer et al. berichten von Helmen, die jedoch in ihrer Effektivität der Senkung des Kohlendioxidpartialdruckes schlechter abschneiden (Schönhofer et al. 2008, S. 471). Die Beatmungsmaske wird mithilfe von Bänderungen auf dem Gesicht befestigt. Hierbei ist auf Dichtigkeit Wert zu legen: Sogenannte Leckagen, also das Entweichen von Luft zwischen Maske und Gesichtshaut, führt zu einer Verringerung der Effektivität der Therapie, kann durch den Luftstrom Hautirritationen und Bindehautentzündungen der Augen hervorrufen und zu einer unangenehmen Geräuschkulisse führen. Der Vorteil von Gesichtsmasken liegt darin, dass es weniger häufig zu solchen Leckagen kommt und die Atmung durch den Mund erfolgen kann. Nasenmasken rufen weniger klaustrophobische Reaktionen hervor, die Patienten können abhusten und sprechen, jedoch ist der applizierbare Druck geringer und bei mundatmenden Patienten entweicht der Druck, der durch die Nase verabreicht wurde, ohne zu einer ausreichenden

Ventilation zu führen. Bei Patienten, die anatomisch bedingt nicht mit den Standardmasken ausreichend zu versorgen sind und beispielsweise wiederkehrend Ulcera der Gesichtshaut aufweisen, kann eine individuell angefertigte Maske sinnvoll sein (Lorenz und Nowak 2009, S. 483).

Die Beatmungstherapie kann in verschiedenen Modi durchgeführt werden. Die wesentlichen sind der druckunterstützende Modus „PSV“ (Pressure Support Ventilation) und der druckkontrollierende Modus „APCV“ (Assisted Pressure Controlled Ventilation). Druckunterstützend wird bei erhaltenem Atemantrieb beatmet, druckkontrolliert, wenn dieser fehlt oder der Verdacht besteht, dass dieser zwischenzeitlich ausfällt. In der Studie von Criner und Kollegen wurde die nicht-invasive Beatmungstherapie im sogenannten BiPAP-Modus (Bilevel positive airway pressure) eingestellt. BiPAP ist eine Beatmungsform, bei der die Spontanatmung erhalten bleibt, die jedoch durch zwei unterschiedliche Druckniveaus durch die Maschine automatisch unterstützt oder kontrolliert werden kann (Criner et al. 1999, S. 670).

Durch den behandelnden Arzt wird der Beatmungsmodus festgelegt und es werden am Beatmungsgerät dann die erforderlichen Parameter eingestellt. Die Parameter, die die Beatmung definieren, sind der Inspirationsdruck (Pins oder auch IPAP), der endexpiratorische Druck (PEEP oder EPAP), die Inspirationszeit (Tins), die Atemfrequenz (AF) und der Trigger. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration (I:E), das Tidalvolumen und das Atemminutenvolumen resultieren aus diesen Parametern und werden durch die Geräte angezeigt.

Die Beatmungsfrequenz sollte bei dem Ziel kontrollierter Beatmung gering über der Spontanatemfrequenz des Pat liegen und die Inspirationszeit in Absprache mit dem Patienten festgelegt werden. Über die Höhe des Inspirationsdruckes und des PEEP entscheidet der Arzt unter Kenntnis und Beachtung von Klinik und Paraklinik des Patienten.

Insgesamt handelt es sich bei der Einleitung der Beatmungstherapie um ein Vorgehen, das Erfahrung, Zeit und Geduld seitens des Patienten und des Arztes bedarf. Die Zusammenarbeit mit dem Patienten ist unverzichtbar, denn nur, wenn die Therapie optimal auf den Patienten eingestellt ist, wird sie vom Patienten im Verlauf nicht mehr als störend empfunden und somit auch genutzt werden.

Nach der Einleitung wird der Patient die Therapie zunächst im stationären Umfeld durchführen, wo die Beatmungsparameter noch angepasst werden können. Mit der Entlassung in die Häuslichkeit erhält der Patient eine Empfehlung über die täglichen Nutzungszeiten, die sich nach den Erfordernissen der Klinik und Paraklinik des Patienten sowie nach seinem persönlichen Tagesablauf richten. Hierbei bevorzugen wir die Empfehlung



der nächtlichen Nutzung, da nachts keine aktive Lebenszeit verbraucht wird. Darüber hinaus können bei entsprechender Notwendigkeit und zu Therapiebeginn auch Beatmungszeiten tagsüber verordnet werden. Eine Überprüfung der Einstellungen sollte dann zu den festen Kontrollterminen und auch bei jeder Hospitalisierung, z.B. im Rahmen einer Exazerbation erfolgen, weil sich die Atmungseigenschaften und der Beatmungsbedarf in Abhängigkeit von der Rekonvaleszenz und der Stabilität der Erkrankung und des daraus resultierenden respiratorischen Versagens ändern.

### Beatmung bei Patienten mit COPD

Zur nicht-invasiven Beatmungstherapie bei chronisch ventilatorischem Versagen infolge COPD gibt es zahlreiche Studien der letzten 25 bis 30 Jahre, die meisten befassen sich mit der Lebensqualität und dem Überleben der Patienten. Während die Studien zu chronisch ventilatorischem Versagen bei anderen Erkrankungen frühzeitig eindeutiger einheitliche Ergebnisse zeigten, die die Effektivität bewiesen, sind die Studien, die mit an COPD erkrankten Patienten durchgeführt worden sind, sehr inkonsistent in ihren Ergebnissen:

Frühere Studien zu COPD-Beatmung zeigten, im Gegensatz zu Beatmung bei beispielsweise Kyphoskoliose oder neurodegenerativen Erkrankungen, keine Effektivität. Bei diesen Studien wurden niedrige Beatmungsdrücke und niedrige Beatmungsfrequenzen gewählt. Das Ziel der Beatmung war eine Normalisierung der Atemfrequenz und des Befindens und nicht eine Reduktion von erhöhten CO<sub>2</sub> (Ciro Casanova et al. 2000, S. 1585, McEvoy et al. 2009, S. 564). Die neueren Studien zum Thema nicht-invasive Beatmung bei Patienten mit COPD hatten zum Ziel, hyperkapnische Patienten normokapnisch zu ventilieren. Dazu waren zumeist hohe Beatmungsdrücke und hohe Beatmungsfrequenzen und eine intensive Adaptation an die Atmungseigenschaften des Patienten notwendig (Köhnlein et al. 2014, S. 701, Borel et al. 2014, S. 858, Ertan Yazar et al. 2018, S. 2369). Diese Behandlungsform wird heutzutage als sogenannte High Intensity NIV beschrieben. Studien bei denen diese High Intensity NIV angewandt worden ist, zeigten überwiegend positive Ergebnisse, wenn COPD-Patienten mit chronischen ventilatorischem Versagen eingeschlossen worden sind.

Hieraus geht hervor, dass High Intensity NIV die Therapie der Wahl bei chronisch hyperkapnischem Atmungsversagen infolge COPD ist. Diskutiert wird aktuell, inwieweit diese intensive Behandlungsform auch über einen längeren Zeitraum außerklinisch vom Patienten akzeptiert und suffizient angewandt wird. In den positiven klinischen Studien

wurde die Adhärenz der Patienten durch ein intensives Nachbeobachtungsschema, teilweise mit bis zu 14-tägigen Patientenkontakten, erreicht (Köhnlein et al. 2014, S. 701).

Köhnlein et al. und Mc Evoy et al. konnten eine Verbesserung des Überlebens durch die nicht-invasive Beatmungstherapie zeigen, Casanova et al. hingegen nicht (Köhnlein et al. 2014, S. 705, McEvoy et al. 2009, S. 564, Ciro Casanova et al. 2000, S. 1585). Ähnlich sieht es bei der Lungenfunktion und den Blutgasanalysen unter nicht-invasiver Beatmungstherapie aus: Köhnlein et al. konnten eine Verbesserung der Blutgasanalysen und der Lungenfunktion zeigen, Criner et al. fanden nur die Verbesserung der Blutgasanalysen und Mc Evoy et al. und Casanova et al. konnten weder eine Verbesserung in dem einen noch in dem anderen Punkt finden (Köhnlein et al. 2014, S. 705, McEvoy et al. 2009, S. 564, Ciro Casanova et al. 2000, S. 1585, Criner et al. 1999, S. 672). Eine Metaanalyse von vier Studien zeigte lediglich eine Verbesserung des 6-Minuten-Gehtestes, jedoch eine Verschlechterung der Schlafqualität (Wijkstra et al. 2003, S. 337ff.).

Es wird ersichtlich, dass bereits die Untersuchungen hinsichtlich der Wirksamkeit der Beatmungstherapie stark in ihren Ergebnissen differieren, aus dieser kurzen Darstellung gehen jedoch nicht die deutlichen methodischen Unterschiede der Arbeiten hervor. Darauf soll zu späterem Zeitpunkt gezielt eingegangen werden.

Jedes Medikament, dessen Wirksamkeit bewiesen oder vermutet wird, wird in einer bestimmten Dosierung verabreicht. Überträgt man diesen Kontext auf die nicht-invasive Beatmungstherapie, so wird offensichtlich, dass die tägliche Behandlungsdauer eine Determinante für die Wirksamkeit dieser Therapie sein muss. Dazu finden sich in der Literatur nur wenige und überwiegend nicht ausreichend belegte Informationen zur benötigten Dauer der Nutzung. Die von den Patienten erreichten Stundenzahlen werden häufig nicht als primäres Studienergebnis, sondern lediglich als Nebenprodukt erfasst.

Borel et al. kommen in ihrer Studie, in der sie die Auswirkungen der Adhärenz auf die Effekte der nicht-invasiven Beatmungstherapie an übergewichtigen und nicht übergewichtigen COPD-Patienten untersuchten, u.a. zu dem Ergebnis, dass eine tägliche Nutzung von fünf Stunden zu einer Verbesserung der Prognose führt, Köhnlein et al. empfehlen die Nutzung mindestens sechs Stunden täglich, vorzugsweise nachts, nennen aber keine Quelle für diese Zahl. Jose et al. empfehlen, die CPAP-Therapie vier Stunden täglich zu nutzen, andernfalls stoppen sie die Behandlung, um noch einmal auf andere atmungsunterstützende Maßnahmen zu sprechen zu kommen und Yazar und seine Mitarbeiter orientierten sich an den Arbeiten von Struik et. al, Köhnlein et. al und Zhou et. al und legten die Grenze zwischen guter und schlechter Adhärenz auf fünf Stunden (Jose M Marin, Santiago J Carrizo, Eugenio Vicente, Alvar G N Agusti 2005, S. 1047, Borel et

al. 2014, S. 860, Köhnlein et al. 2014, S. 699, Ertan Yazar et al. 2018, S. 2370, Struik et al. 2014, S. 329, Zhou et al. 2017, S. 1279).

Von diesen Empfehlungen weichen die tatsächlichen Nutzungszahlen oft deutlich ab, wie in den späteren Abschnitten ersichtlich werden wird. Inwieweit sich aus den tatsächlichen Nutzungsdaten ein Einfluss auf das Outcome der Patienten ergibt, bei welcher täglichen Nutzungsdauer die beste Effektivität und das beste Outcome erreicht werden und wie man eventuell sogar die resultierende Adhärenz oder eine Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch voraussagen kann, soll in späteren Kapiteln diskutiert werden. Es gibt auf dem Gebiet der nicht-invasiven Beatmungstherapie, insbesondere in Bezug auf Nutzungsdauern und Adhärenzen sowie die sie beeinflussenden Faktoren, noch einigen Forschungsbedarf.

## 2 ZIELSTELLUNG

---

Es ergeben sich folgende die Zielstellungen dieser Arbeit:

1. Ist die Adhärenz chronisch ventilatorisch insuffizienter COPD Patienten, die außerhalb klinischer Studien im Rahmen der Routineversorgung effektiv auf eine nicht-invasive Heimbeatmung eingestellt worden sind, vergleichbar mit der Adhärenz in klinischen Studien?
2. Lassen sich aus den klinischen und Verlaufsdaten während der Beatmungseinstellung mögliche Prädiktoren für eine gute respektive schlechte Adhärenz ableiten?

### 3 MATERIAL UND METHODEN

---

#### 3.1 PATIENTENAUSWAHL

Der Einschluss in die vorliegende Studie erfolgte im gesamten Jahr 2011. Es wurden 100 Patienten mit chronischem ventilatorischen Versagen infolge chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) untersucht. Die Diagnose „COPD“ wurde anhand der gültigen Definitionen gestellt (World Health Organization 2017) (siehe Kapitel 1.2). COPD. Patienten mit ventilatorischem Versagen anderer Genese (z.B. Kyphoskoliose, Amyotrophe Lateralsklerose, Obesitas Hypoventilationssyndrom) wurden nicht berücksichtigt. Patienten, die nicht in der Lage waren, das Beatmungsgerät selbstständig zu bedienen, wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Der Einschluss in die Studie erfolgte bei Vorliegen einer schweren Hyperkapnie am Tage ohne respiratorische Azidose ( $p\text{CO}_2 > 6,9$  kPa und  $\text{pH} > 7,35$ ) und vor Einleiten der Beatmungstherapie. Patienten mit klinischen, anamnestischen oder laborchemischen Parametern, welche auf ein akutes ventilatorisches Versagen hindeuten, wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden umfangreich im Umgang mit dem Beatmungsgerät geschult. War hier keine Unabhängigkeit von fremder Hilfe zu erreichen, wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.

#### 3.2 6-MINUTEN-GEHTEST

Beim 6-Minuten-Gehtest wird auf einem langen Korridor die durch den Patienten zurückgelegte Strecke ermittelt. Pausen und Hilfsmittel sind hierbei erlaubt, es soll die Leistungsfähigkeit des herzinsuffizienten oder lungenkranken Patienten im Alltag und im Verlauf beschrieben werden. Immer wieder soll der Patient gelobt und bestärkt werden, da dies in einer von Guyatt 1984 durchgeführten Studie zu einer signifikanten Verbesserung der Gehstrecke geführt hat (Guyatt et al. 1984, S. 818ff.). Bei der Verlaufsbeobachtung ist der Lerneffekt zu bedenken: Knox et. al fanden eine Verbesserung um durchschnittlich 33% binnen zwölf Läufen bei chronisch kardiopulmonal erkrankten Patienten, Guyatt fand 1984 eine geringere Verbesserung, welche jedoch durch Bestärkung erhöht wurde (Knox et al. 1988, S. 388ff., Guyatt et al. 1984, S. 818ff.). Im Gegensatz zur Ergometrie ist ein geringerer Aufwand an Personal und Ressourcen notwendig. Zudem ist dieser Test bei gebrechlichen und älteren Patienten besser als die Ergometrie geeignet, die Belastbarkeit im Alltag darzustellen (Guyatt et al. 1985, S. 919ff.). Der 6-Minuten-Gehtest ist valider als der 2-Minuten-Gehtest und dem 12-Minuten-Gehtest hierhingehend

nicht unterlegen, aber leichter umzusetzen und für die Patienten angenehmer (Guyatt et al. 1985, S. 919ff., Butland et al. 1982, S. 1607f.), weshalb er einen guten Kompromiss darstellt. Auch kann er bei der Einschätzung der Mortalität vor Lungenvolumenreduktion oder Lungentransplantation eingesetzt werden. Hier existieren verschiedene Richtwerte in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten sowie der Lungenfunktion, insbesondere der forcierten expiratorischen Vitalkapazität.

Die zu erreichende Strecke für die Feststellung der physischen Leistungsfähigkeit ist interindividuell unterschiedlich und von Alter, Gewicht, Geschlecht und Körpergröße abhängig:

Für Männer:

$$\begin{aligned} \text{Normwert} &= (7,57 \times \text{Größe in cm}) - (5,78 \times \text{Alter in Jahren}) - (1,76 \times \text{Gewicht in kg}) - 309\text{m} \\ \text{Minimalwert} &= \text{Sollwert} - 153\text{m} \end{aligned}$$

*Formel 2: Berechnung der Norm- und Minimalwerte für den 6-Minuten-Gehtest bei Männern*

Quelle: Enright und Sherrill 1998, S. 1384

Für Frauen:

$$\begin{aligned} \text{Normwert} &= (2,21 \times \text{Größe in cm}) - (5,78 \times \text{Alter in Jahren}) - (2,29 \times \text{Gewicht in kg}) + 667\text{m} \\ \text{Minimalwert} &= \text{Sollwert} - 139\text{m} \end{aligned}$$

*Formel 3: Berechnung der Norm- und Minimalwerte für den 6-Minuten-Gehtest bei Frauen*

Quelle: Enright und Sherrill 1998, S. 1384

Nimmt man also einen durchschnittlichen männlichen Patienten, der ungefähr den Mittelwerten unserer Studie entspricht (66,3 Jahre alt, 1,70 m groß, 99 kg schwer, BMI 34,3 kg/m<sup>2</sup>), kommt man auf folgende Werte:

$$\text{Sollwert} = 1286,9 - 333,3 - 174,24 - 309 = \underline{\underline{470,36 \text{ m}}}$$

$$\text{Minimalwert} = 470,36 - 153 = \underline{\underline{317,36 \text{ m}}}$$

### 3.3 NICHT-INVASIVE BEATMUNGSTHERAPIE

#### Indikationen und Kontraindikationen der nicht-invasiven Beatmungstherapie

Bei der Einstellung einer nicht-invasiven Beatmungstherapie, kurz NIV, wird die Indikation anhand von Blutgasanalysen nachts, in Ruhe und nach Belastung, einer nächtlichen Kapnometrie und der Symptomatik des Patienten gestellt. Entscheidend ist neben einer schweren Hyperkapnie am Tage und/oder nachts ( $p\text{CO}_2 > 6,9$  kPa) auch die Angabe von Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, morgendlichem Kopfschmerz, Ödemen, Tagesmüdigkeit und gestörtem Nachtschlaf, wobei nicht alle Symptome vorhanden sein müssen. Gemeinsam mit dem Patienten wird dann die Notwendigkeit einer Atemunterstützenden Maßnahme besprochen und festgelegt, ob eine NIV eingeleitet werden soll oder nicht. Hierbei sind insbesondere eventuelle Kontraindikationen abzuwägen, z.B. Demenz, Probleme mit dem Handling und unzureichende häusliche Versorgung. Konnte Konkordanz erreicht werden, erfolgte die Einleitung der Therapie.

#### Einleitung der nicht-invasiven Beatmungstherapie

In der vorliegenden Studie erfolgte die Einstellung auf die Beatmungstherapie in 71 von 100 Fällen mithilfe des Gerätes VS III des französischen Herstellers Saime SA. Allen gemeinsam war die Nutzung der Ventilsteuerung und einer Mund-Nasen-Maske. Die Patienten wurden im selbstständigen Umgang mit dem Gerät geschult. Sobald unter Spontanatmung stabile Blutgase, also eine Normalisierung der Hyperkapnie oder eine Reduktion des Kohlendioxidpartialdruckes um mindestens ein Kilopascal, zu verzeichnen waren, der Patient im Umgang mit dem Gerät sicher war und sich willens zeigte, die NIV für mindestens acht Stunden täglich zu nutzen, erfolgte die Entlassung in die Häuslichkeit.

#### Tägliche Therapiestunden

Für eine effektive Beatmungstherapie, sowohl während des stationären Aufenthaltes als auch nach Entlassung in die Häuslichkeit, ist eine Mindestanzahl an täglichen Therapiestunden erforderlich. Die Empfehlungen, welche Mindeststundenzahl eingehalten werden sollte, um eine durchgreifende Verbesserung der ventilatorischen Situation zu erzielen, divergieren von Studie zu Studie und schwanken überwiegend zwischen vier Stunden (Jose M Marin, Santiago J Carrizo, Eugenio Vicente, Alvar G N Agusti 2005, S. 1047, McEvoy et al. 2009, S. 563, Martin Konermann et al. 1998, S. 715), fünf (Borel

et al. 2014, S. 865, Ertan Yazar et al. 2018, S. 2370) und sechs Stunden täglich (Köhnlein et al. 2014, S. 699). Die notwendige Zahl an Therapiestunden ist abhängig von patienteneigenen Faktoren und von den Beatmungseinstellungen. Diese ist demzufolge individuell determiniert. Die Therapiestundenzahl pro Tag repräsentiert die Dosis an Beatmung. Die Beatmungsstundenzahl wurde so gewählt, dass Normokapnie (bzw. eine maximale Senkung des Kohlendioxidpartialdruckes) erreicht werden konnte und andererseits für den Patienten ausreichend Zeit blieb, seinen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen. Die Beatmungszeiten wurden nach Toleranz schrittweise gesteigert bis zum Ziel von zwei mal zwei bis drei Stunden tagsüber sowie acht Stunden nachts. Nach Stabilisierung der respiratorischen und ventilatorischen Situation wurde auf eine nachmittägliche und nächtliche oder ausschließlich nächtliche Beatmungszeit reduziert. Bei auftretender Hypoxämie erfolgte zudem die Sauerstofftitration zur Beatmung sowie die Sauerstoffgabe via Nasensonde in Spontanatmung.

Die Entlassung in die Häuslichkeit erfolgte, sobald unter Spontanatmung Normokapnie oder zumindest eine ausreichende Senkung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes erreicht werden konnte und der Patient im Umgang mit dem Gerät selbstständig und sicher war.

	MW	SD	SE
verordnete Beatmungsstunden pro Tag	12,5	4,1	0,41

*Tabelle 4: Verordnete Beatmungsstunden pro Tag*

Die mittlere verordnete Beatmungsstundenzahl betrug in unserem Fall zum Entlassungszeitpunkt demnach 12,5 Stunden täglich (SD 4,1 Stunden).

Bezüglich einer möglichen Unterscheidung in gute respektive schlechte Adhärenz an die Beatmungstherapie orientierten wir uns an der Studie von Köhnlein und seinen Mitarbeitern. Wir wählten einen Cut-off von 5,9 Stunden: Patienten, die die Therapie mindestens 5,9 Stunden täglich nutzten, bezeichnen wir als Patienten mit guter Adhärenz, bei Nutzungszeiten von weniger als 5,9 Stunden hingegen sprechen wir von Patienten mit schlechter Adhärenz.

### Nachbeobachtung

Nach Entlassung aus dem stationären Umfeld obliegt die Nutzung und Durchführung der Beatmungstherapie dem Patienten. Wenngleich es unmöglich scheint, bezüglich der NIV einen Patienten zum „Expert Patient“ zu machen, so ist der Patient jedoch sehr stark in die Festlegung des gesamten Regimes eingebunden. Durch die hohe Interaktion mit



dem Patienten, die gemeinsame Titration der Parameter und den oftmals sehr individuellen Beatmungszeiten soll im Folgenden in Bezug auf die von uns durchgeführte Studie von Adhärenz, Konkordanz und Persistenz und weniger von Compliance gesprochen werden.

Die Erfassung der Beatmungsstundenzahlen erfolgte direkt, das heißt durch Auslesen des Beatmungsgerätes am Ende des Untersuchungszeitraumes. Verstarb ein Patient oder lehnte sie ab, wurde das Gerät zu diesem Zeitpunkt ausgelesen. Aus diesen Stundenzahlen wurde der Mittelwert für die tägliche Nutzung errechnet.

Die Patienten wurden über vier Jahre nachbeobachtet. Die Therapiekontrollen erfolgten zunächst vier Wochen nach Ersteinstellung, dann drei Monate, anschließend sechs Monate nach der vorangegangenen Kontrolle und schließlich jährlich. Es erfolgten, sofern notwendig, Anpassungen der Beatmungsparameter und der Sauerstoffzufuhr, sowie die Überprüfung der Fähigkeit des Handlings. Waren größere Anpassungen erforderlich, wurde der Zeitabstand zur nächsten Kontrolle entsprechend verkürzt. Die Patienten hatten und haben jederzeit die Möglichkeit, sich bei Problemen mit ihrer Beatmungstherapie an die Station und an den diensthabenden Pneumologen über ein 24 Stunden täglich erreichbares sogenanntes „Beatmungshandy“ zu wenden.

## 4 ERGEBNISSE

---

### 4.1 PATIENTENDATEN

Die von uns untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapieeinleitens durchschnittlich 66,4 Jahre (SD 10,2 Jahre) alt. Die Verteilung des männlichen und weiblichen Geschlechts zeigt sich in etwa ausgeglichen: 58 der 100 Patienten waren Männer, 42 Patienten hingegen Frauen. Der Body Mass Index der untersuchten Patienten betrug im Mittel 34,4 kg/m<sup>2</sup> (SD 11,6 kg/m<sup>2</sup>). Das FEV1 ist mit durchschnittlich 31,4% vom Sollwert stark erniedrigt und spricht für eine schwere bis sehr schwere Obstruktion. Das mittlere Residualvolumen beträgt 3,6 Liter (SD 1,7 L), entsprechend 164,7% (SD 75,1%) vom Soll, das ITGV 4,2 L, entsprechend 135%.

#### Patientencharakteristika

	MW	SE	SD
Alter bei Einstellung	66,4	1,7	10,2
Anteil männlich (%)	58	0	0
BMI in kg/m <sup>2</sup>	34,4	1,2	11,6
6-MGT in m	193,9	12,7	111,6
FEV1 in l	1	0,04	0,3
FEV1 in %	31,4	0,85	7,2
rel. FEV1	0,5	0,02	0,2
VCin in l	1,8	0,08	0,7
VCin in %	53,3	1,87	15,9
VCin liegend in l	1,7	0,19	0,8
VCin s/l in %	-9,3	3,09	13,1
RV in l	3,6	0,22	1,7
RV in %	164,7	10,13	75,1
ITGV in L	4,2	0,22	1,7
ITGV In %	135,3	7,25	53,8

*Tabelle 5: Basischarakteristika der Patienten.*

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index, 6-MGT: 6-Minuten-Geh-test, FEV1: Forced expiratory volume in 1 second, VCin: inspiratorische Vitalkapazität, VCin s/l: Differenz der Vitalkapazität zwischen sitzend und liegend, RV: Residualvolumen, ITGV: Intrathorakales Gasvolumen

#### 4.2 BEATMUNGSSCHARAKTERISTIK UND BEATMUNGSEFFEKTIVITÄT

	vor NIV		unter NIV		Differenz der MW	p
	MW	SD	MW	SD		
pH	7,39	0,04	7,45	0,05	0,06	<0,001
pCO <sub>2</sub> in kPa	8,4	1,25	5,8	0,92	-2,6	<0,001
pO <sub>2</sub> in kPa	8,5	1,58	10,4	1,79	1,95	<0,001
HCO <sub>3</sub> in mmol/l	31,7	5,49	29,5	3,85	-2,3	<0,001
BE in mmol/l	7,95	5,75	4,85	2,55	-3,1	<0,001
SpO <sub>2</sub> in %	87,8	7,46	95,7	2,5	7,8	<0,01
6-MGT in m	194,9	111,55	244,03	116,05	49,16	<0,01

*Tabelle 6: Blutgasanalyse vor Einleitung der Beatmungstherapie und unter Spontanatmung zum Entlassungszeitpunkt nach Ersteinstellung*

Durch die eingeleitete Beatmungstherapie war eine durchschnittliche Reduktion des pCO<sub>2</sub> (Kohlendioxidpartialdruck) von 8,4 kPa (SD= 1,25 kPa) auf 5,8 kPa (SD= 0,91 kPa) im Mittel (p<0,001) sowie eine Anhebung des pO<sub>2</sub> (Sauerstoffpartialdruck) von 8,5 kPa (SD= 1,58 kPa) auf 10,4 kPa (SD= 1,79 kPa) im Mittelwert zu erreichen (p<0,001). Die Sauerstoffsättigung stieg im Mittel von 87,8%, was einer Hypoxämie entspricht, auf durchschnittlich 95,7% unter nichtinvasiver Beatmungstherapie an (p<0,01). Infolge dessen kam es zu einer Erhöhung des pH-Wertes von durchschnittlich 7,39 auf 7,45 und einer Reduktion des Basenüberschusses von durchschnittlich 7,95 mmol/l auf 4,85 mmol/l.

Beatmungsparameter	MW	SD	SE
P <sub>insp</sub> in mbar	21,5	3,5	0,37
PEEP in mbar	3,8	2,7	0,29
T <sub>insp</sub> in Sekunden	1,4	0,2	0,03
Trigger	3,7	1,2	0,15
AF in 1/min	16,3	2,8	0,3

*Tabelle 7: Beatmungsparameter bei Ersteinstellung*

P<sub>insp</sub>: inspiratorischer Druck, PEEP: positiver endexpiratorischer Druck, T<sub>insp</sub>: Inspirationsdauer, AF: Atemfrequenz, min: Minute, mbar: Millibar

Die Beatmungsparameter Einstellungen erfolgten nach einer zentralen Vorgabe. Der Inspirationsdruck (P<sub>insp</sub>) betrug mindestens 20 mbar. Der Inspirationsdruck wurde eskalieret, bis ein mittleres Atemzugsvolumen von etwa 1000 ml pro Atemzug erreicht wurde. Patienten mit unzureichender Reduktion des Kohlendioxidpartialdruckes erhielten zudem den niedrigst-möglichen PEEP. Im Mittel konnten wir einen Inspirationsdruck von

21,5 mbar (SD 3,5 mbar) anwenden, der mittlere PEEP betrug bei Ersteinstellung 3,8 mbar (SD 2,7 mbar). Die Anpassung der Atemfrequenz erfolgte nach den oben genannten Prinzipien. Die Inspirationsdauer wurde so an die Atemfrequenz angepasst, dass ein I:E Verhältnisse von mindestens 1:1,6 erreicht wurde.

	6-MGT vor NIV-Einleitung	6-MGT vor Entlassung
MW	194,9 m	244,03 m
SD	111,55 m	116,05 m
Minimum	23 m	44 m
Maximum	490 m	630 m
25. Perzentile	109 m	139,25 m
75. Perzentile	261,5 m	322,5 m

*Tabelle 8: 6-Minuten-Gehtest*

Vor Einstellung der Beatmungstherapie legten die Patienten im Mittel eine Strecke von 194,9 m zurück (SD= 111,55 m), vor Entlassung aus dem Krankenhaus nach Einleitung der Therapie 244m (SD=116,05 m),  $p < 0,01$ .

Beurteilt man die zurückgelegte Strecke anhand von Formel 2 und 3, wie oben beschrieben, so ist bei durchschnittlich 194,9 (SD 111,9 m), also deutlich weniger als 317 m zurückgelegter Wegstrecke bei einem Durchschnittspatienten unserer Studie also von einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auszugehen (Enright und Sherrill 1998, S. 1384). Gleichzeitig zeigen die Werte die hohe Streubreite der Testergebnisse: Vor Einleitung der Therapie konnte der am wenigsten leistungsfähige, aber noch gefähige Patient eine Strecke von 23 m zurücklegen, der mobilste 490 m. Nach Einleitung der nicht-invasiven Beatmungstherapie kurz vor der Entlassung in die Häuslichkeit waren das Minimum 44 m und das Maximum 630 m (siehe Tabelle 8).

### **4.3 THERAPIEABBRUCH**

75% aller initial auf NIV eingestellten Patienten beatmeten sich nach 4 Jahren, unabhängig von der Quantität der täglichen Nutzung, diese Zahl beschreibt also die reine Persistenz. 14% der Patienten lehnten die NIV innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab, bei 11% der Patienten wurde die Therapie aus medizinischer Indikation beendet. Verstorbene Patienten wurden gemäß der durchschnittlichen Nutzung bei Auslesung des Gerätes post mortem in die jeweilige Gruppe eingeteilt.

	n	%
Ablehnung	14	14
Nutzung	75	75
Beendigung aus medizinischer Indikation	11	11
Gesamt	100	100

Tabelle 9: Nutzung der NIV nach 4 Jahren

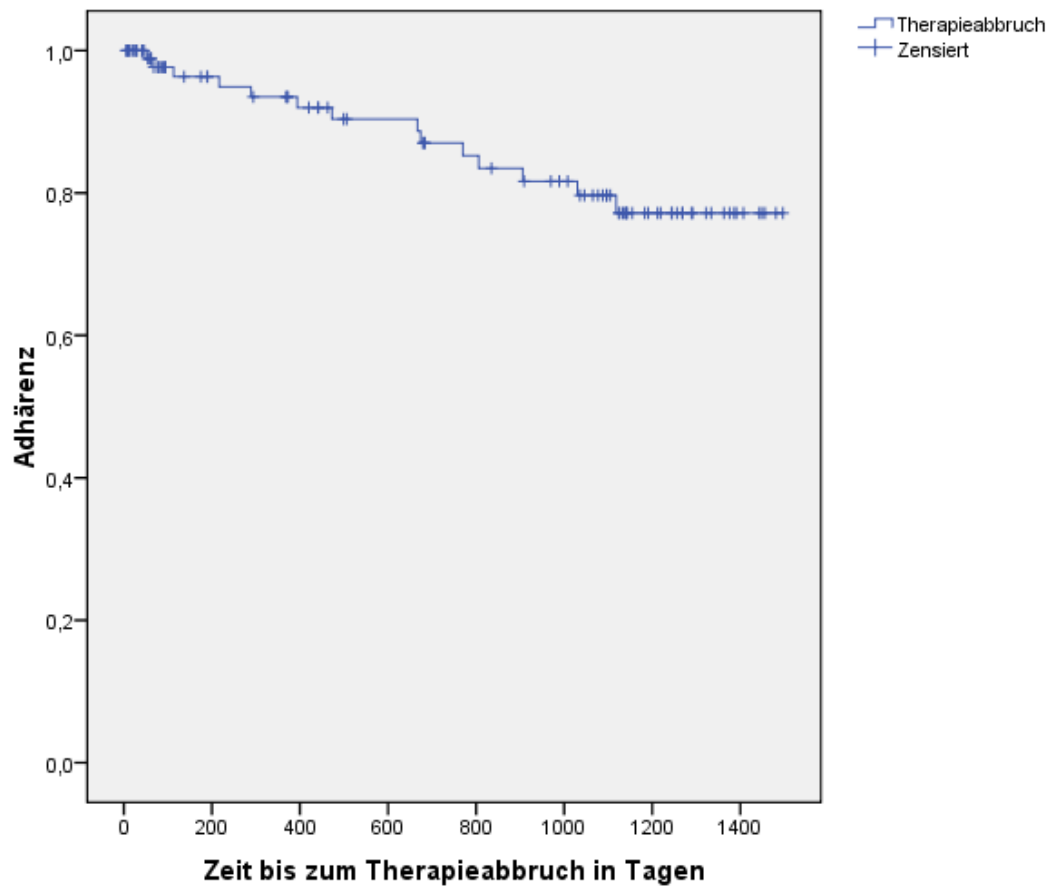


Abbildung 5: Zeit bis zum Therapieabbruch in Tagen

#### 4.4 NUTZUNGSDAUER, EINTEILUNG NACH ADHÄRENZ

	N	%	Kumulativ %
Nutzung $\geq 5,9$ Std./ Tag	52	52	52
<5,9 Std./Tag	34	34	86
Ablehnung	14	14	100
Gesamt	100	100	

*Tabelle 10: Nutzungszeiten in Clustern, Auslesung nach 4 Jahren, zum Todeszeitpunkt oder bei Beendigung der Therapie*

Die NIV wurde von 52% aller Patienten mindestens 5,9 Stunden täglich durchgeführt. 34% der Patienten nutzten die NIV weniger als 5,9 Beatmungstunden pro Tag. Diese Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie, also entweder zum Zeitpunkt des Abbruches, zum Todeszeitpunkt oder nach vier Jahren.

Die mittlere Beatmungsnutzung beträgt in unserer Studie 7,9 Stunden (SD 7,2 Stunden). Die 25. Perzentile liegt hier bei 2,6 Stunden täglich, die 75. Perzentile bei 9 Stunden täglich, sodass offenbar wird, es gibt eine große Varianz und Ausreißer nach oben. Wie bereits angesprochen beatmeten sich von den durch uns in die Studie eingeschlossenen Patienten 13 Patienten kontinuierlich. Der Median liegt bei 6 Stunden täglich, was in etwa einer regelmäßigen nächtlichen Nutzung entspricht.

Mittelwert	7,946
Standardfehler	0,7271
Standardabweichung	7,2711
Minimum	0,2
Maximum	24
Median	6
25. Perzentile	2,625
75. Perzentile	9

*Tabelle 11: Mittlere Nutzungsdauer pro Tag gemäß Auslesung nach 4 Jahren bzw. zum Todeszeitpunkt oder Beenden der Therapie*

Wir sehen, dass die Nutzungsdauer im zeitlichen Verlauf kontinuierlich abnimmt. Nutzen nach einem Jahr noch mehr als 90 % der Patienten die Therapie, sind es nach zwei Jahren nur noch 87%, nach drei Jahren noch knapp 80% und nach vier Jahren gar nur noch 77% der Patienten. Eingeschlossen in den Therapieabbruch sind verstorbene Patienten, Ablehner und jene, deren Therapie aus medizinischer Indikation beendet wurde.

Zeit	Anteil in %	SE
1 Jahr	93,5	2,8
2 Jahre	87	4,1
3 Jahre	79,7	5,1
4 Jahre	77,2	5,6

Tabelle 12: Nutzungszeiten im zeitlichen Verlauf

Nachfolgend werden die Patienten eingeteilt nach ihrer Adhärenz, wobei wir, wie in 3.3 erläutert, zwischen guter Adhärenz bei Nutzung von mindestens 5,9 Stunden täglich und schlechter Adhärenz bei Nutzungszeiten unter 5,9 Stunden täglich sowie Ablehnern unterscheiden.

Adhärenz	Nutzung $\geq 5,9$ h/ Tag			Nutzung $< 5,9$ h/ Tag			Ablehnung			p
	m	w	ges.	M	w	ges.	M	w	ges.	
Häufigkeit	28	24	52	20	14	34	10	4	14	0,497
Prozent	53,8	46,2	100	58,8	41,2	100	71,4	28,6	100	

	Nutzung $\geq 5,9$ h/ Tag			Nutzung $< 5,9$ h/ Tag			Ablehnung			
	MW	SE	SD	MW	SE	SD	MW	SE	SD	
BMI in kg/m <sup>2</sup>	33,61	1,8	12,57	34,76	2,03	11,48	36,18	2,31	8,64	0,517
Alter	66,69	1,49	10,71	65,49	1,77	10,33	67,37	2,26	8,44	0,843
VCin in l	1,74	0,12	0,74	1,91	0,14	0,68	1,91	0,174	0,6	0,58
VCin in %	52,97	3,03	18,42	56,11	2,98	14,58	48,76	2,39	8,31	0,429
VCin liegend in l	1,64	0,23	0,6	1,54	0,33	0,86	1,86	0,54	1,09	0,989
VC* in s/l in %	-9,15	4,6	12,18	-3,94	4,26	11,28	-18,78	7,7	15,4	0,268
rel. FEV1	0,49	0,03	0,16	0,47	0,04	0,18	0,61	0,02	0,06	0,031
FEV1 in l	0,85	0,05	0,31	0,99	0,07	0,34	1,19	0,09	0,311	0,01
FEV1 in %	31,03	1,35	8,23	30,64	1,32	6,46	34,0758	1,38	4,78	0,403
RV in l	3,71	0,31	1,57	3,35	0,39	1,75	3,63	0,57	1,8	0,751
RV in %	169,85	13,06	65,3	160,38	20,99	93,91	160,47	19,36	61,22	0,469
ITGV in l	4,33	0,34	1,68	3,96	0,36	1,59	4,45	0,58	1,84	0,634
ITGV in %	140,13	9,66	48,31	132,15	14,54	65	129,66	14,47	45,75	0,559
6 -MGT vor NIV	189,02	15,94	105,76	189,94	22,76	113,79	218	36,45	131,43	0,863
Verweildauer bei Ersteinstellung	22	1,55	11,16	17,82	1,86	10,84	17,07	3,79	14,17	0,031

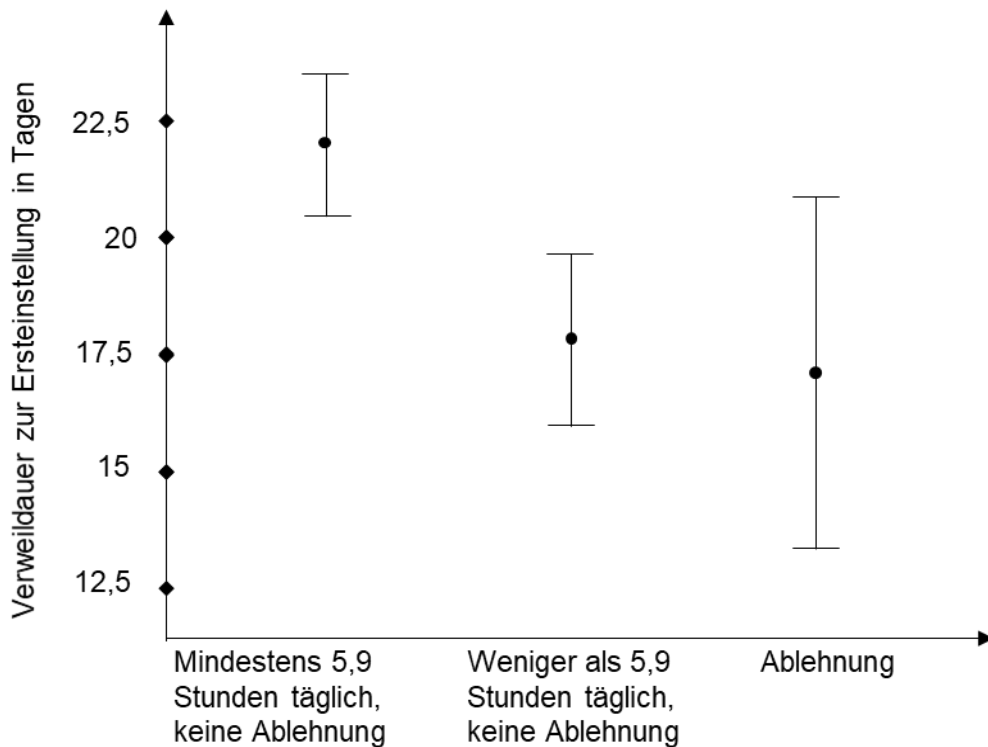
Tabelle 13: NIV-Nutzungsdauer in Abhängigkeit von Alter, BMI, Lungenfunktionsparameter, 6-Minuten-Gehtest und Verweildauer bei Ersteinstellung

w: weiblich, m: männlich, ges.: gesamt

## Verweildauer im Krankenhaus bei Ersteinstellung

Verweildauer	Häufigkeit
bis 12 Tage	33
13-22 Tage	36
23 Tage und länger	31
<u>gesamt</u>	<u>100</u>
Mittelwert	19,9 Tage (SD 11,6, SE 1,16 Tage)

*Tabelle 14: Verweildauer bei Ersteinstellung*



*Abbildung 6: Verweildauer bei Ersteinstellung, Darstellung der Mittelwerte und des einfachen Standardfehlers*

Insgesamt betrug die Verweildauer bei Ersteinstellung im Mittel 19,9 Tage (SD 11,6 Tage). Dabei zeigen sich starke Schwankungen: 33 Patienten brauchten weniger als 13 Tage, um mit dem Gerät und der Therapie vertraut zu werden, 36 Patienten benötigten



13-22 Tage und 31 Patienten sogar mehr als 22 Tage (siehe Tabelle 14). In diese Verweildauern zählen auch Tage mit hinein, die zur Diagnostik notwendig waren.

## 5 DISKUSSION

---

Die nicht-invasive Beatmungstherapie ist eine sehr spezielle und für Patient und Arzt sehr anstrengende Therapieform. Insbesondere die Einstellung der Beatmung unter Beachtung zahlreicher Faktoren und unter Einbeziehung des Patienten ist wichtig. Häufig ist bereits die Angst vor einer Maske der wesentliche limitierende Faktor, der per se zur Ablehnung durch den Patienten führt. Dem entgegen stehen derart dyspnoeische Patienten, die aufgrund ihrer ausgeprägten Symptomatik für jede Form der Therapie offen und dankbar sind. Doch auch hier zählen zahlreiche Faktoren in das Gelingen der wirksamen Beatmungstherapie ein.

Zur nicht-invasiven Beatmungstherapie gibt es zahlreiche Studien. Die meisten legen das Überleben oder die Lebensqualität als primären Endpunkt fest und nur wenige beschäftigen sich mit der Compliance bzw. Adhärenz und schlüsseln Nutzungszeiten auf. Die Unterschiede der Studien untereinander und zu unserer werden im Folgenden während der Diskussion unserer Ergebnisse mit herausgestellt.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die in der Routineversorgung applizierte nicht-invasive Beatmungstherapie effektiv ist und zu einer Adhärenz führt, die mit den Daten der Literatur vergleichbar ist.

Wir konnten eine Verbesserung des pH-Wertes, eine Reduktion des Kohlendioxidpartialdruckes sowie eine Anhebung des Sauerstoffpartialdruckes erzielen. 75% aller initial auf nicht-invasive Beatmung eingestellten Patienten beatmeten sich nach 4 Jahren. 14% der Patienten lehnten die Beatmungstherapie innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab, bei 11% der Patienten wurde die Therapie aus medizinischer Indikation beendet. Die Therapie wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie von 52% aller Patienten effektiv (> 5,9 Stunden pro Tag) durchgeführt. 34% der Patienten nutzten die nicht-invasive Beatmungstherapie weniger als sechs Stunden pro Tag und dreizehn Patienten beatmeten sich kontinuierlich, also 24 Stunden täglich.

Die mittlere Beatmungsnutzung pro Tag beträgt am Ende unseres vierjährigen Nachbeobachtungszeitraumes in unserer Studie 7,9 Stunden (SD 7,2 Stunden). Die 25. Perzentile liegt hier bei 2,6 Stunden täglich, die 75. Perzentile bei 9 Stunden täglich, sodass offenbar wird, was auch in Abbildung 6 sichtbar ist: Es gibt eine große Varianz und Ausreißer nach oben: Wie bereits angesprochen beatmeten sich von den durch uns in die Studie eingeschlossenen Patienten 13 Patienten nahezu kontinuierlich. Der Median liegt bei 6 Stunden täglich, was in etwa einer regelmäßigen nächtlichen Nutzung entspricht und sich in Tabelle 11 widerspiegelt.

Diese tägliche Beatmungstundenzahl ist vergleichbar mit dem, was in den anderen erwähnten Studien erzielt wird: Köhnlein und Mitarbeiter verzeichneten eine mittlere

Beatmungsstundenanzahl am Ende des einjährigen Nachbeobachtungszeitraumes von 5,9 Stunden (SD 3,1) (Köhnlein et al. 2014, S. 701). Borel, Pepin und Mitarbeiter konnten nach durchschnittlich vier Jahren ebenfalls 5,9 Stunden (KI 3,9-8,3) täglich für die gesamte Untersuchungsgruppe dokumentieren, wobei die Nutzungszeit bei den übergewichtigen mit durchschnittlich 6,9 (KI 4,1-8,6) relevant höher war als bei den nicht übergewichtigen mit 5,3 Stunden (KI 3,2-7,9). Erwähnenswert ist hierbei, dass die Nachbeobachtungszeit bei den übergewichtigen mit durchschnittlich 55,9 Monaten (KI 33,1-77,7) deutlich über der der nicht übergewichtigen mit durchschnittlich 38,5 Monaten (KI 22,6-69,7) lag (Borel et al. 2014, S. 859). 61% der von Yazar und Mitarbeitern untersuchten Patienten nutzten ihr Beatmungsgerät mehr als 5 Stunden täglich, nachbeobachtet wurden diese über 2,8 Jahre (SD 2 Jahre). Casanova und Mitarbeiter kamen auf eine mittlere tägliche Beatmungsstundenanzahl von 5,9 Stunden am Ende ihrer einjährigen Nachbeobachtungsdauer, wobei sie eine Verringerung im zeitlichen Verlauf feststellen mussten: Zu den Follow-up-Zeitpunkten nach drei und sechs Monaten betrug jeweils die mittlere tägliche Nutzung 6,2 Stunden (Ciro Casanova et al. 2000, S. 1584).

Deutlich geringer fielen die Nutzungszeiten bei Mc Evoy und Mitarbeitern (mittleres Follow-up 28,5 Monate) sowie bei Criner und Mitarbeitern (Follow-up 1 Jahr) mit jeweils einer durchschnittlichen Beatmungsstundenanzahl von 4,5 Stunden bei jeweils rein nächtlicher Beatmung (McEvoy et al. 2009, S. 564; Criner et al. 1999, S. 672).

Fernab der reinen Beatmungsstunden ist auch die Betrachtung der Persistenz interessant: In unserer Studie nutzten nach vier Jahren noch 75% der Patienten ihre nicht-invasive Beatmungstherapie. Zehn männliche und vier weibliche Patienten brachen die Therapie im zeitlichen Verlauf ab, bei elf Patienten wurde die Therapie im Verlauf der Untersuchung aus medizinischer Indikation beendet (siehe Tabelle 9). Die medizinische Indikation, die zum Beenden der Therapie führt, kann zum Beispiel eine Erholung des ventilatorischen Systems sein, beispielsweise infolge einer Kräftigung der Atemmuskulatur durch die NIV, die zur Nichtnotwendigkeit der weiteren Beatmungstherapie führt, weil auch ohne Beatmung Normokapnie herrscht. Auch eine Tracheotomie zählt zu den möglichen Indikationen des Therapieabbruchs. Nicht hinzu zählen wir jedoch beispielsweise Ulcera des Nasenrückens, die durch einen Wechsel der Maske und Anpassung der Bänderung ausgeheilt werden können.

In der Studie von Criner und Mitarbeitern brachen bereits während der Einstellung der Beatmungstherapie vier Patienten die Therapieeinleitung ab. Hiervon waren drei Patienten mit einer COPD erkrankt und einer beklagte eine restriktive Ventilationsstörung. Sechs Monate nach der Einleitung hatten zehn weitere Patienten die Therapie beendet, davon sieben mit einer COPD und drei mit einer restriktiven Ventilationsstörung. Drei weitere Patienten wurden tracheotomiert. In Summe erreichten in dieser Studie von den 20 eingeschlossenen COPD-Patienten nur sieben das Studienende nach einem Jahr. Im Vergleich dazu waren es 16 der

Patienten mit einer restriktiven Ventilationsstörung. Ob die drei tracheotomierten Patienten an einer obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung litten, bleibt unerwähnt (Criner et al. 1999, S. 672).

Auch Casanova et al. berichten von Therapieabbruchern noch während der Therapieeinleitung: Innerhalb der ersten drei Wochen brachen fünf Patienten der Untersuchungsgruppe die Therapie ab, ein Patient erlitt eine Aortenstenose. Dem entgegen brachen auch zwei Patienten der Kontrollgruppe aufgrund eines pathologischen transthorakalen Echokardiografiebefundes die Therapie ab und es beendeten 20 von 26 Patienten der Untersuchungsgruppe und 24 von 26 Patienten der Kontrollgruppe die einjährige Studie (Ciro Casanova et al. 2000, S. 1584).

Wenn sich nach vier Jahren Behandlung noch 75 der initial 100 in die Studie eingeschlossenen Patienten beatmen und hiervon 52 effektiv, also mindestens 5,9 Stunden täglich, muss man resümieren, dass nur gut die Hälfte der Patienten ihre Beatmungstherapie tatsächlich langfristig derart anwendet, dass von einer Effektivität der Therapie ausgegangen werden kann. Jedoch ist additiv auch die Patientenzahl derer zu betrachten, die sich fast pausenlos beatmen. Von den durch uns untersuchten Patienten sind dies immerhin 13 Patienten. Da dies über das verordnete Maß hinausgeht und negative Auswirkungen auf das Sozialleben zu erwarten sind, kann hier, wie in 1.1. definiert, ein Abusus diskutiert werden. Inwieweit die nicht-invasive Beatmungstherapie unter Umständen eine physische oder psychische Abhängigkeit hervorrufen kann, muss jedoch offenbleiben. Anzunehmen ist, dass infolge verminderter Dyspnoe und eventuell eines gesteigerten primären und sekundären Krankheitsgewinns die pausenlose Nutzung der Beatmungstherapie derart attraktiv wird, dass Pausen als nicht lohnend empfunden werden. Alternativ ist möglich, dass jene Patienten in einer derart schlechten respiratorischen Verfassung waren, dass alleinig eine pausenlose nicht-invasive Beatmungstherapie sie vor der Intubation oder darüber hinaus vor dem Tod retten konnte.

Bezüglich der Reduktion des Kohlendioxidpartialdruckes sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit denen der Studiengruppe von Dr. Köhnlein, deren Beatmungsziel es war, den Kohlendioxidpartialdruck auf Werte kleiner als 6,5 kPa oder um wenigstens 20% zu senken (Köhnlein et al. 2014, S. 701). Sie erreichten nach einem Jahr in der Interventionsgruppe eine Reduktion der Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdruckes um 1,5 kPa (SD 0,9 kPa) (Köhnlein et al. 2014, S. 703). Wir konnten auch nach vier Jahren eine Reduktion der Mittelwerte um 2,6 kPa verzeichnen.

Entgegen der Studie von Köhnlein und Mitarbeitern konnten wir additiv eine relevante Verbesserung des Sauerstoffpartialdruckes erreichen: Der Mittelwert des Sauerstoffpartialdruckes stieg um 1,95 kPa.

In der randomisiert kontrollierten Studie von Mc Evoy et al. von 2009, in welcher Patienten mit nicht-invasiver Beatmungstherapie und Langzeitsauerstofftherapie vs. Patienten mit alleiniger Langzeitsauerstofftherapie verglichen worden sind, konnte nur während der nächtlichen Nutzung der Beatmung eine Reduktion der Hyperkapnie verzeichnet werden, während die Blutgasanalyse am Tage weitgehend unverändert blieb (Mc Evoy et al. 2009, S. 564). Unser Ziel hingegen war auch die Verbesserung der Blutgase in Spontanatmung am Tage.

Als ursächlich für die Verbesserung bzw. (bezugnehmend auf die Studie von Mc Evoy und Mitarbeitern) ausbleibende Verbesserung ist u.a. die Einstellung der Beatmungsparameter anzunehmen: Köhnlein und Mitarbeiter wandten für die erzielten Ergebnisse einen mittleren inspiratorischen Druck (IPAP) von 21,6 cm H<sub>2</sub>O und einen mittleren expiratorischen Druck (EPAP) von 4,8 cm H<sub>2</sub>O auf, ähnlich zu unseren Einstellungen von IPAP 21,5 mbar (SD 3,5) und EPAP 3,7 mbar (SD 2,7). Es wurde sowohl in unserer als auch in der Studie von Köhnlein und seinen Mitarbeitern eine kontrollierte Beatmung im sogenannten APCV-Modus angestrebt. Wurde dieser durch den Patienten nicht toleriert, konnte auf eine unterstützte Beatmung (sogenannter PSV-Modus) ausgewichen werden, sofern hierunter ebenfalls die geforderte Kohlendioxidreduktion erzielt werden konnte (Köhnlein et al. 2014, S. 701). Insgesamt muss man bei der von uns und auch von Köhnlein und Mitarbeitern durchgeführten Therapie von einer High Intensity NIV gesprochen werden.

Auch Criner und Mitarbeiter zeigten 1999 eine Verringerung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes von durchschnittlich 70 mmHg (ca. 9,3 kPa) auf 52 mmHg (6,9 kPa). Zudem erzielten sie eine Erhöhung des Oxygenierungsindex durch nicht-invasive Ventilation im BiPAP-Modus. Sie verwendeten durchschnittlich Beatmungsdrücke von IPAP von 17 cm H<sub>2</sub>O (SD 4) und EPAP von 3 cm H<sub>2</sub>O (SD 2). Neben COPD-Patienten wurden in dieser Studie jedoch auch Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung untersucht, für weitere Vergleiche ist dies einschränkend zu erwähnen.

Duiverman und Kollegen steigerten den Inspirationsdruck, bis der nächtliche Kohlenstoffdioxidpartialdruck kleiner als 6 kPa und der Sauerstoffpartialdruck größer als 8 kPa war. Bei einem mittleren IPAP von 23 cm H<sub>2</sub>O (SD 4) und EPAP von 6 cm H<sub>2</sub>O (SD 2) konnten sie eine Verringerung der Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdruckes um 0,4 kPa erzielen und die Mittelwerte des Sauerstoffpartialdruckes erhöhten sich um 0,8 kPa (Duiverman et al. 2011, S. 5). Sie verglichen die Wirksamkeit von nicht-invasiver Beatmungstherapie in Kombination mit einer Rehabilitationsmaßnahme mit alleiniger Rehabilitation bei chronisch ventilatorisch insuffizienten COPD-Patienten hinsichtlich Lungenfunktion, Lebensqualität, Dyspnoe, Stimmung und Gasaustausch.

Yazar und Mitarbeiter nutzten in ihrer multizentrischen, prospektiven Studie zur Compliance von COPD-Patienten an die NIV einen Inspirationsdruck von durchschnittlich 18,1 cm H<sub>2</sub>O

(SD 5,5 cm H<sub>2</sub>O) und einen EPAP von 5,8 cm H<sub>2</sub>O (SD 1,3 cm H<sub>2</sub>O) (Ertan Yazar et al. 2018, S. 2369).

Dem stehen die Herangehensweise und entsprechend auch die Ergebnisse von Casanova und Mitarbeitern entgegen: Sie strebten mit ihrer randomisiert kontrollierten Studie, in welcher sie COPD-Patienten mit nächtlicher Heimbeatmung plus Langzeitsauerstoff und solche mit Langzeitsauerstoff ohne Beatmung verglichen, keine Reduktion des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes an, sondern die Verbesserung der Dyspnoesymptomatik (Ciro Casanova et al. 2000, S. 1585). Hierfür verwendeten sie vergleichsweise geringe Beatmungsdrücke, der mittlere IPAP betrug 12 cm H<sub>2</sub>O (SD 2 cm H<sub>2</sub>O). Die Beatmungstherapie wurde angepasst, bis die Nutzung der Atemhilfsmuskulatur sichtbar verringert wurde, die Dyspnoe abnahm und die Atemfrequenz um wenigsten 20% reduziert wurde. Zu einer Veränderung der Lungenfunktionswerte oder des Überlebens führte ihre Therapie nicht.

Wie oben erwähnt, konnten McEvoy und Mitarbeiter keine relevante Verbesserung der Blutgasanalysen erzielen, der mittlere IPAP betrug nur 12,9 cm H<sub>2</sub>O (KI 12,5 -13,4 cm H<sub>2</sub>O), der mittlere EPAP 5,1 cm H<sub>2</sub>O (KI 4,8 – 5,3 cm H<sub>2</sub>O) (McEvoy et al. 2009, S. 564).

Borel und Mitarbeiter verwendeten für die übergewichtigen höhere Beatmungsdrücke (durchschnittlich: IPAP 20 cmH<sub>2</sub>O, EPAP 8 cm H<sub>2</sub>O) als für die nicht übergewichtigen (durchschnittlich: IPAP 18 cmH<sub>2</sub>O, EPAP 6,1 cm H<sub>2</sub>O), für die gesamte Untersuchung ergaben sich so Mittelwerte von IPAP 19 cmH<sub>2</sub>O und EPAP 7,6 cmH<sub>2</sub>O (Borel et al. 2014, S. 858). Inwieweit es zu einer Veränderung der Blutgaswerte kam, wird nicht erwähnt.

Es wird deutlich, dass das Einstellen der Beatmungsparameter und der Maskenbänderung sowie die Auswahl von Beatmungsgerät und Maske in jeder Klinik anders gehandhabt werden. Und seien es auch nur geringe Unterschiede, werden sie gewiss auch von jedem Arzt unterschiedlich gut beherrscht. Additiv ist die personelle Situation von Krankenhaus zu Krankenhaus unterschiedlich, die Einstellung auf die Beatmungstherapie erfordert, wie bereits erwähnt, ein hohes Maß an Geduld von Arzt und Patient und viel Zeit, sodass es unmöglich scheint, perfekt vergleichbare Voraussetzungen zu erreichen.

Nachfolgend wird die semiquantitativ eingeteilte Adhärenz diskutiert.

Die nicht-invasive Beatmungstherapie wurde also von 52% aller Patienten effektiv (mindestens 5,9 Stunden pro Tag) durchgeführt. 34% der Patienten nutzten die nicht-invasive Beatmungstherapie weniger als 5,9 Beatmungsstunden pro Tag (siehe Tabelle 10). Diese Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie, also entweder zum Zeitpunkt der Beendigung aus medizinischer Indikation, zum Todeszeitpunkt oder nach vier Jahren.

Insgesamt muss man also feststellen, dass nur gut die Hälfte der Patienten, die wir auf NIV einstellten, nach vier Jahren ihre Beatmungstherapie tatsächlich derart anwendet, dass von einer Effektivität der Therapie ausgegangen werden kann. Jedoch ist additiv auch die Patientenzahl derer zu betrachten, die sich fast pausenlos beatmen. Von den durch uns untersuchten Patienten sind dies immerhin 13 Patienten.

Betrachtet man die Patientencharakteristika, so fällt zunächst auf, dass das Geschlecht keinen Einfluss darauf zu haben scheint, ob ein Patient seine nicht-invasive Beatmungstherapie viel bzw. unzureichend nutzt oder ablehnt: Es nutzten 28 Männer und 24 Frauen ihre Therapie mindestens 5,9 Stunden täglich, 20 Männer und 14 Frauen nutzten sie weniger als 5,9 Stunden täglich und 10 männliche sowie vier weibliche Patienten lehnten die Therapie ab. Das Geschlecht kann nicht als Prädiktor für eine Nutzung oder Ablehnung der Therapie herhalten ( $p=0,497$ ).

Gleiches sehen wir beim Alter der Patienten: Jene, die die Therapie mindestens 5,9 Stunden täglich nutzen, sind im Schnitt 66,69 Jahre alt, die Wenignutzer 65,49 Jahre und die Ablehner 67,37 Jahre ( $p=0,843$ ). Die Patienten der zum Vergleich herangezogenen Studien waren im Alter den unseren Patienten ganz ähnlich und bewegten sich in den Mittelwerten lediglich von 62,2 Jahre in der Studie von Köhnlein und Mitarbeitern und 67,2 Jahren bei Mc Evoy und Mitarbeitern.

Auch beim Body Mass Index findet sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den gut, den unzureichend adhärennten und den ablehnenden Patienten: Jene, die ihre Therapie effektiv, also im Mittel mindestens 5,9 Stunden täglich nutzen, weisen einen BMI von durchschnittlich 33,61 kg/m<sup>2</sup> auf, während die Patienten mit einer Nutzungszeit von weniger als 5,9 Stunden einen BMI von durchschnittlich 34,76 kg/m<sup>2</sup> haben. Die Therapieablehner wiegen im Schnitt 36,18 kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,517$ ). Borel und Mitarbeiter beschrieben einen geringen BMI als die Adhärenz negativ beeinflussenden Faktor: In ihrer Studie, in welcher sie übergewichtige mit nicht übergewichtigen COPD-Patienten hinsichtlich der Langzeitadhärenz über durchschnittlich vier Jahre verglichen, konnten sie eine deutlich geringe Nutzungsdauer der nicht-invasiven Beatmungstherapie bei den nicht-übergewichtigen Patienten verzeichnen (Borel et al. 2014, S. 859). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Yazar und Mitarbeiter: Der BMI war in der Gruppe der Patienten mit guter Compliance signifikant höher als in der Gruppe derer, die sich weniger als fünf Stunden täglich beatmeten (29,5 [SD 8] vs. 27 [SD 7] kg/m<sup>2</sup>) (Ertan Yazar et al. 2018, S. 2367). Einschränkend bezüglich der Vergleichbarkeit zu unserer Studie ist zu erwähnen, dass die Patienten von Yazar und Mitarbeitern deutlich weniger übergewichtig waren als die durch uns untersuchten Patienten (BMI 34,4 SD 11,6 kg/m<sup>2</sup>), sodass der mögliche Effekt durch das Übergewicht in unserer Studie aufgrund des insgesamt sehr hohen Gewichts maskiert sein kann.

In unserer Studie sind Patienten, die eine gute Adhärenz an die nicht-invasive Beatmungstherapie zeigen, weder jünger noch älter, dünner oder dicker oder häufiger männlich oder weiblich als jene mit schlechter Adhärenz bzw. ablehnender Haltung gegenüber der nicht-invasiven Beatmungstherapie.

Sowohl die inspiratorische Vitalkapazität in Litern, als auch in Prozent vom Soll sowie die Differenz der inspiratorischen Vitalkapazität zwischen sitzend und liegend sind zwischen den genannten Gruppen nicht deutlich verschieden (siehe Tabelle 13).

Das Residualvolumen scheint ebenfalls kein Prädiktor zu sein, es unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen denen, die die nicht-invasive Beatmungstherapie nutzen und jenen, die dies nicht tun ( $p$  [RV in Litern] = 0,751,  $p$  [RV in % vom Soll] = 0,469). Gleiches gilt für das intrathorakale Gasvolumen ( $p$  [ITGV in Litern] = 0,634,  $p$  [ITGV in %] = 0,559).

Es ergibt sich ein Unterschied zwischen jenen, die die Beatmungstherapie viel, die sie wenig nutzen und die sie ablehnen in Bezug auf die mittlere Verweildauer bei Ersteinstellung: Jene, die die nicht-invasive Beatmungstherapie mindestens 5,9 Stunden täglich nutzten, verblieben bei der Ersteinstellung durchschnittlich 22 Tage (SD 11,16 Tage) im Krankenhaus. Die Patienten, die die Therapie weniger als sechs Stunden täglich nutzten, verblieben 17,82 Tage im Mittel (SD 10,84 Tage) und die Ablehner 17,07 Tage (SD 14,17 Tage). Der  $p$ -Wert bzw. die asymptotische Signifikanz liegt bei 0,031, weshalb die initiale Verweildauer als möglicher Einflussfaktor auf die Adhärenz diskutiert werden muss.

Zu überlegen ist, dass eine längere Verweildauer einen sichereren Umgang mit dem Gerät bedingt und sich die gewonnene Routine positiv auf die Adhärenz der Patienten auswirkt.

Es fällt die große Streuung der Werte um das arithmetische Mittel auf, sodass eine Vorhersage im individuellen Fall schlecht möglich sein wird. Etwa ein Drittel der durch uns beobachteten Patienten fühlt sich nach weniger als 13 Tagen sicher mit der Beatmungstherapie, aber etwa genauso viele benötigen hierfür mehr als drei Wochen. Die Individualität des Patienten bedingt natürlich auch, dass die Geschwindigkeit im Verstehen und Umsetzen von Patient zu Patient sehr verschieden ist. Nichtsdestotrotz könnten weiterführende Studien untersuchen, welche Verweildauer mindestens notwendig ist, um eine ausreichende Sicherheit mit dem Gerät respektive eine gute Adhärenz zu erzielen, oder, bezugnehmend auf unser Ergebnis, ob eine mittlere Verweildauer von mindestens beispielsweise 20 Tagen mit einer besseren Adhärenz einhergeht als eine kürzer dauernde.

Die physische Belastbarkeit, quantifiziert mit dem 6-Minuten-Gehtest, ist bei jenen Patienten besser, die die NIV ablehnen, wenngleich diese Differenz nicht im  $p$ -Wert deutlich wird (189,02 m [ $\geq 5,9$  Stunden täglich] und 189,94 m [ $< 5,9$  Stunden täglich] vs. 218 m [Ablehnung der NIV],  $p=0,863$ ). Wir konnten zudem eine Verlängerung der in sechs Minuten zurückgelegten



Gehstrecke unter Therapie für die gesamte Gruppe dokumentieren (vor NIV 194,9 m SD 12,3 m, unter NIV 244,03m SD 12,7 m;  $p < 0,01$ ), jedoch ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen jenen, die die Beatmungstherapie ablehnten (MW 218m, SD 131,34 m), jenen, die sie wenig, also weniger als 5,9 Stunden pro Tag, nutzten (MW 189,9 m, SD 113,79 m) und jenen, die die Therapie mindestens 5,9 Stunden täglich nutzten (MW 189,02 m, SD 105,7 m)  $p = 0,863$  (siehe Tabelle 13).

Wenngleich unsere Ergebnisse eine Verbesserung zeigen und die zurückgelegte Strecke mehr wurde, müssen hier auch der Lerneffekt und die Abhängigkeit vom Durchführenden betrachtet werden (Hien und Morr 2002, S. 559, Knox et al. 1988, S. 388ff., Guyatt et al. 1984, S. 818ff.). Es ist also möglich, dass die Gehstrecke respektive die Leistungsfähigkeit nicht in dem Maße durch die nicht-invasive Beatmungstherapie besser wurde, wie unsere und auch die Daten von Köhnlein und Mitarbeitern vermuten lassen (Köhnlein et al. 2014, S. 701).

Criner und Mitarbeiter fanden ebenfalls eine Verbesserung des funktionellen Zustandes, quantifiziert mithilfe einer 7-Punkte-Skala, die die Alltagsfähigkeit des Patienten erfasst. Diese Verbesserung war auch sechs Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus noch nachweisbar (Criner et al. 1999, S. 670).

Inwieweit eine Verbesserung oder das Gleichbleiben der Leistungsfähigkeit mit einer verbesserten Adhärenz an die Beatmungstherapie einhergeht oder eine bessere Adhärenz im Sinne einer zeitlich ausgedehnteren Nutzung eine merkliche Verbesserung oder ein Gleichbleiben der Leistungsfähigkeit bewirken kann, ob hier überhaupt eine Abhängigkeit besteht oder ob es sich um einen sich selbst verstärkenden Mechanismus handelt, wird in den dargestellten Studien nicht in Abhängigkeit zueinander untersucht. Da die COPD eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, muss auch ein Gleichbleiben der Leistungsfähigkeit als Erfolg gewertet werden, wenngleich das Ausbleiben einer Verbesserung für den Patienten subjektiv eventuell nicht als solcher gewertet wird und entsprechend nicht plausibel ist. Hieraus könnte eine Verringerung der Adhärenz resultieren. Ähnliches ist bei einer nur langsamen Verbesserung anzunehmen: Mäkelä beschreibt in seinem Review „Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD“ die Schwere der Symptomatik und die zeitliche Latenz vom Symptom bis zur Linderung sowie das Wissen um die Erkrankung und die Wirkungsweise der Therapie als wesentliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz (Mäkelä et al. 2013, S. 1483). Im GINA Report 2018 zum Management des Asthma bronchiale werden zudem das Fehlen einer täglichen Routine, Nichtverstehen der Anweisungen und Vergesslichkeit als unintentionale Non-Adhärenz-Faktoren beschrieben sowie als intentionale Faktoren die Überzeugung, die Therapie sei nicht hilfreich, unrealistische Erwartungen an die Therapie, Angst vor Nebenwirkungen, Angst vor der Therapie selbst und vor Stigmatisierung (Global initiative for Asthma 2018, S. 59).

Hierauf aufbauend muss angenommen werden, dass besonders schwer betroffene und hochsymptomatische Patienten die nicht-invasive Beatmungstherapie eine bessere Adhärenz und Persistenz zeigen als jene mit geringerer Symptomatik. Betrachtet man die durchschnittlichen Lungenfunktionswerte der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten, muss man von Überblähung bzw. einem Emphysem sprechen: „Die hochsignifikante Vergrößerung der statischen Volumina intrathorakales Gasvolumen (ITGV), Totalkapazität (TLC) und Residualvolumen (RV) korreliert demnach mit den sicher erfaßten radiologischen Kriterien der erhöhten Strahlentransparenz [...] und der abgeplatteten tiefstehenden Zwerchfelle“ (Hüttemann und Schüren 1972, S. 947). Vorausgesetzt, eine pulmonale Überblähung geht mit einer größeren Symptomatik, z.B. Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe, einher, so stimmen unsere Untersuchungsergebnisse mit den Beschreibungen von Mäkelä und Mitarbeitern überein. Nun beschreiben sie aber auch, dass der zeitliche Abstand vom Erleben des Symptoms bis zu seiner Behebung eine wesentliche Rolle spielt: Erleben Patienten im akuten Atemversagen durch die atemunterstützende Therapie eine sofortige Symptomlinderung, so können sie einen kurzfristigen Erfolg erzielen, der voraussichtlich mit einer Verbesserung der (möglicherweise nur kurzfristigen) Adhärenz einhergeht. Bei chronischen Erkrankungen wie der COPD und dem Lungenemphysem bleibt dieser kurzfristige Erfolg aus und eine positive Beeinflussung der langfristigen Adhärenz bedarf anderer Mittel. Haynes schreibt 2005 hierzu: „Improving short-term adherence is relatively successful with a variety of simple interventions. Current methods of improving adherence for chronic health problems are mostly complex and not very effective, so that the full benefits of treatment cannot be realized. High priority should be given to fundamental and applied research concerning innovations to assist patients to follow medication prescriptions for long-term medical disorders (Haynes et al. 2005, S. 1). Insbesondere bei chronischen und stetig fortschreitenden Erkrankungen kommt erschwerend hinzu, wie bereits in Bezug auf die mittels 6-Minuten-Gehtest gemessene Leistungsfähigkeit beschrieben, dass ein Gleichbleiben der Symptome und das Ausbleiben der weiteren Verschlechterung bereits einen Erfolg darstellt, der für den Patienten jedoch nicht spürbar und somit auch nicht plausibel ist. Die umfassende Aufklärungsarbeit durch den Arzt bezüglich der Erkrankung und ihrem Verlauf bei fehlender Therapie, Langwierigkeit der Behandlung und Verhalten bei Auftreten akuter Symptomatik, von Mäkelä und Mitarbeitern als „Wissen um die Erkrankung und Wirkungsweise der Therapie“ beschrieben, kann hier gegebenenfalls positive Auswirkungen auf die Patientenadhärenz haben, jedoch liegen diesbezüglich zur nicht-invasiven Beatmungstherapie keine Studien vor (Mäkelä et al. 2013, S. 1483). Neben dem Wissen um die Erkrankung muss angenommen werden, dass auch die Akzeptanz der Erkrankung und die Therapiemotivation wichtige Rollen in Bezug auf die Adhärenz spielen. Beachten sollte man auch, dass Patienten, die an eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung haben, im Verlauf der Einstellung und der routinierten, täglichen Nutzung der nicht-invasiven Beatmungstherapie eine

Exazerbation erleiden oder sich erkälten können. Inwieweit diese Kofaktoren die Adhärenz beeinflussen, wird in den herausgestellten Studien nicht untersucht.

Bezugnehmend auf den GINA-Report möchte ich kurz auf die Routine und das Nicht-Verstehen von Anweisungen eingehen: Die nicht-invasive Beatmungstherapie ist eine hochkomplexe Therapieform für Arzt und Patient, sodass auf beiden Seiten Handhabungen erlernt werden müssen. Für den Patienten kommt zudem der veränderte Tagesablauf hinzu, sofern neben der nächtlichen Beatmungstherapie auch Beatmungszeiten am Tage vorgesehen sind. Diesbezüglich ist anzunehmen, dass eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer bei Ersteinstellung der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie möglicherweise mit einer verbesserten Adhärenz infolge einer besseren Routine einhergehen könnte, da der neue Tagesablauf und der Umgang mit dem Gerät bereits im stationären Setting geübt werden können. Jedoch scheinen diesem Punkt nicht viele Wissenschaftler eine große Bedeutung beizumessen, lediglich in den Studien von Criner et al. und Casanova et al. der zum Vergleich herangezogenen Untersuchungen finden sich überhaupt Aussagen über die mittlere Verweildauer bei Ersteinstellung. Casanova et al. gaben ihren Patienten durchschnittlich ca. drei Wochen Zeit, mit dem Gerät und der Therapie vertraut zu werden, was ungefähr auch unserer durchschnittlichen Verweildauer von ca. zwanzig Tagen entspricht, siehe Tabelle 14: Verweildauer bei Ersteinstellung und Abbildung 6: Verweildauer bei Ersteinstellung, Darstellung der Mittelwerte und des einfachen Standardfehlers. Betrachtet man jedoch die erreichte tägliche Nutzung der Therapie durch die untersuchten Patienten in Stunden, so fällt eine große Differenz zwischen den Studien auf. Und wengleich Criner und seine Mitarbeiter den Patienten lediglich drei bis vier Tage zur Verfügung stellten, erreichten sie ebenfalls, wie auch Casanova et al. 4,5 tägliche Beatmungsstunden, wobei ergänzend erwähnt werden muss, dass sie für durchschnittlich 28,5 Monate nachbeobachteten, Criner und seine Kollegen nur für ein Jahr, doch hierauf soll später eingegangen werden. Einschränkend muss zudem erwähnt sein, dass in die durchschnittlichen zwanzig Tage Verweildauer bei Ersteinstellung in unserer Untersuchung auch die Tage zur Diagnostik des chronisch ventilatorischen Atemversagens fallen, die tatsächliche Zeit für Einstellung der Therapie und Üben der Handhabung also geringer war. Nicht betrachtet wurde zudem, ob Wochenenden oder Feiertage in diese initiale Verweildauer fielen, also Tage, an denen nur eine Minimalbesetzung des ärztlichen Personals verfügbar ist und eine Feinjustierung der Beatmungstherapie nicht routinemäßig durchgeführt wird bzw. werden kann.

In der Einleitung wurden intentionale und unintentionale Non-Adhärenz unterschieden. Die intentionale Non-Adhärenz war dabei unterteilt in adaptiv, kognitiv und intelligent, während die unintentionale eher zufällig, durch Vergessen oder andere praktische Hürden bedingt ist (siehe Abbildung 1). Die fehlende Routine und das möglicherweise Nichtverstehen des Umgangs mit dem Beatmungsgerät ließen sich also als unintentionale Non-Adhärenz bezeichnen.

Darüber hinaus schreiben Casanova und Mitarbeiter, ihre Patienten berichteten von subjektiv zu hohen Beatmungsdrücken. Ob es sich hierbei um eine intelligente oder um eine adaptive Non-Adhärenz handelt, bleibt dabei aber offen: So wäre denkbar, dass die Patienten beispielsweise aufgrund der hohen Beatmungsdrücke eine Aerophagie oder trockene Schleimhäute bekommen, dies wären Nebenwirkungen und wir müssten von einer intelligenten Non-Adhärenz sprechen. Ist jedoch ein zu hoher Beatmungsdruck für den Patienten schlicht unangenehm, so passt die Therapie offenbar nicht zu ihm und man würde eher von einer adaptiven Non-Adhärenz sprechen.

Als ursächlich für das Therapieabbrechen diskutieren Criner und Mitarbeiter: „The development of tracheobronchitis, with an increase in airway secretions, dynamic development of worsened airways obstruction, and the need for additional medications such as bronchodilators, poses problems in the application of NPPV therapy to this group. Obviously, worsening secretions or bronchospasm affect gas exchange and require an alteration in the application of NPPV. Furthermore, the development of worsening hyperinflation or the need for concomitant use of other medications may negatively influence patient compliance with NPPV, such that only the most motivated patient who perceives benefit will continue with therapy.“ (Criner et al. 1999, S. 674). Inwieweit eine erhöhte Bronchialsekretion und Komedikationen die Adhärenz beeinflussen, kann auch durch unsere Studie nicht beantwortet werden und könnte Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein. Weiter führen sie eine Verbesserung der Muskelleistung und der Symptomatik bei restriktiver, jedoch nicht bei obstruktiver Ventilationsstörung als ursächlich für die beträchtliche Differenz der Abbrecherzahlen von an chronisch ventilatorischem Versagen infolge obstruktiver bzw. restriktiver Lungenerkrankung leidender Patienten an (Criner et al. 1999, S. 672).

Nicht selten berichten Patienten von Problemen mit der Beatmungstherapie und der Maske, wodurch sich die Anwendungsqualität deutlich verringern und letztlich zur geringeren Nutzung bis zum Verweigern der Therapie führen kann. Als wesentlich beschrieben Criner und seine Kollegen die Einstellungen an Beatmungsgerät und Maske, hierbei insbesondere Leckagen, Hautirritationen, Aerophagie und Probleme mit den Bänderungen der Maske (Criner et al. 1999, S. 667). Solche Probleme können während der Einstellung auf eine nicht-invasive Beatmungstherapie oder auch später auftreten und sollten für eine ausreichende Patientenadhärenz stets erfragt und beseitigt werden. Der Patient steht hier also vor einer Kosten- und Nutzenentscheidung, auf die die subjektive Schwere des Problems und das Ausmaß des spürbaren positiven Effekts der NIV Einfluss haben. So erscheint nur logisch, dass ein Patient, der subjektiv keinen Benefit von der Beatmungstherapie verspürt und aufgrund eines Nasenulkus Schmerzen erleidet, die Therapie nicht weiter anwendet, wenngleich seine Blutgas- oder Lungenfunktionswerte über einen längeren Anwendungszeitraum hin besser würden.

Im GINA-Report wurde außerdem die Angst vor Nebenwirkungen und die Angst vor der Therapie selbst angesprochen. Tatsächlich beschreiben viele Patienten eine ausgeprägte „Angst vor der Maske“, die meisten in Form klaustrophober Befürchtungen oder haben Angst davor, Angst unter der Maske zu bekommen oder sich selbst nicht befreien zu können. Letztgenanntes erfordert schlicht Aufklärungsarbeit: Die gängigen Masken besitzen an der Bänderung ein Notfallband. Ein Zug hieran führt zum sofortigen Öffnen der Maske. Der Angst vor der Angst und den klaustrophoben Befürchtungen kann in der Praxis häufig mit der vorübergehenden Nutzung einer Nasenmaske oder emotionaler Zuwendung entgegengewirkt werden. Gewiss spielt hier auch die Geduld des Ärzteteams und des Patienten eine wesentliche Rolle, eine dokumentierte Therapieablehnung ist im Klinikalltag natürlich schneller umgesetzt als ein umfassendes Aufklärungsgespräch über die Notwendigkeit der Therapie und ein empathisches Miteinander sowie eine geduldige und schonende Therapieeinleitung bzw. -anpassung, die unter Umständen auch die Präsenz einer Aufsichtsperson in den ersten Nutzungsstunden erfordern kann. Wie in den einzelnen Studien in solchen Fällen vorgegangen wurde, ist nicht erwähnt und lässt somit bezüglich Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit eine nur deutlich eingeschränkte Betrachtung zu. Hier ergibt sich erneut der Anknüpfungspunkt an den Einfluss der initialen Verweildauer, so ist möglicherweise die verbesserte Adhärenz bei längerer initialer Verweildauer auch auf eine Minimierung der Angst vor der Therapie zu erklären, da im Ernstfall pflegerisches und ärztliches Personal zur Seite stehen. Zugleich muss von einer Verbesserung des Handlings des Gerätes durch den Patienten ausgegangen werden, da sich mehr Übungsmöglichkeiten unter geschützten Bedingungen und den kontrollierenden Blicken des Personals ergeben, was weiterhin die Angst vor der Therapie minimieren kann.

Nun möchte ich in Kürze auf die mögliche Stigmatisierung und die Verringerung der sozialen Interaktionsfähigkeiten eingehen: Unter der nicht-invasiven Beatmung ist eine verbale Kommunikation deutlich erschwert und führt häufig zu Fehlauflösung von Atemzügen, weshalb Sprechen während der NIV auch nicht forciert werden sollte. Hinzu kommt, dass ein Verlassen des Hauses und Teilhabe am sozialen Leben in diesen Stunden am Tag nicht möglich ist. Zudem erzeugt das Beatmungsgerät eine Geräuschkulisse, die den dem Patienten nahestehenden Personen einige Geduld abfordert. Nicht selten berichten Patienten von getrennten Schlafzimmern nach jahrzehntelanger Ehe, sodass sich auch hier Einflussfaktoren für eine Non-Adhärenz ergeben, wenn die persönliche Kosten-Nutzen-Analyse des Patienten nicht zugunsten der nicht-invasiven Beatmungstherapie ausfällt. In diesen Fällen wäre von einer adaptiven Non-Adhärenz zu sprechen. Solche sehr persönlichen Gründe für ein Ablehnen der Therapie sind in keiner der aufgeführten Studien festgehalten, sodass ihr Einfluss ungewiss bleibt.

Zusammenfassend können anhand unserer Daten als mögliche die Adhärenz positiv beeinflussende Faktoren eine schlechte Lungenfunktion gemessen an der Einsekundenkapazität in

Litern und eine längere Verweildauer im Krankenhaus bei Ersteinleitung der Therapie diskutiert werden.

Einschränkend muss erwähnt sein, dass bei einem Alphafehler von  $p < 0,05$  fünf von 100 Tests falsch positiv sind und unsere Ergebnisse der Mittelwertvergleiche der Lungenfunktionsparameter sowie der initialen Verweildauern in Bezug auf die Adhärenz falsch positiv sein könnten. Insbesondere bei Betrachtung der Einsekundenkapazität erscheint das Eintreten des Alphafehlers plausibel: Lediglich der FEV1-Wert in Litern, nicht jedoch die Einsekundenkapazität in Relation zum Sollwert zeigen ein  $p < 0,05$ . Alternativ ist denkbar, dass wir die Hypothese, die Einsekundenkapazität in Bezug auf den Sollwert habe einen Einfluss auf die Adhärenz, fälschlicherweise verwerfen, der p-Wert also falsch hoch ist. Auch andere, eventuell tatsächlich Einfluss nehmende Faktoren könnten durch dieses Phänomen verschleiert, also falsch negativ sein. Hierbei soll noch einmal der BMI genannt werden, den Borel und seine Mitarbeiter als maßgeblichen Einflussfaktor beschrieben, anhand unserer Ergebnisse jedoch nicht als Prädiktor für eine besonders gute oder besonders schlechte Adhärenz infrage kommt.

Köhnlein und Mitarbeiter führten ihre Studie multizentrisch in Deutschland und Österreich durch, sodass die möglicherweise teilweise starken Unterschiede der verschiedenen therapieeinleitenden Ärzte und Kliniken einander ausgeglichen haben könnten. Für unsere Studie wurden die Patienten nur von einem Stationsteam betreut, inklusive Diagnostik, Einleitung und Follow-up. So ist denkbar, dass die Patienten bei uns von einer besonders positiven Arzt-Patienten-Beziehung profitierten und ihre nicht-invasive Beatmungstherapie so gut an sie angepasst wurde, Probleme rasch und nachhaltig beseitigt werden konnten, dass sie ihre Therapie optimal nutzen konnten. Oder aber sie nutzten sie lediglich aufgrund des Strebens nach sozialer Erwünschtheit vergleichsweise lange. Alternativ wäre, aus meiner persönlichen Erfahrung jedoch weniger wahrscheinlich, auch eine sehr paternalistische Arzt-Patienten-Beziehung mit einer ausgeprägten Angst vor Sanktionierung denkbar.

Auch muss einschränkend erwähnt werden, dass die Zahl von 100 Patienten nur schwerlich einen Schluss auf sämtliche chronisch-ventilatorisch insuffiziente COPD-Patienten zulässt, größere Studien wären nötig. Unsere Untersuchung kann nur richtungsweisend sein.

Wir beobachteten vier Jahre nach. Wenngleich diese Zeitspanne im Vergleich mit den anderen aufgeführten Studien recht lang ist, ist denkbar, dass auch nach dieser langen Zeit die Adhärenz noch weiter sinken kann und der Zeitpunkt der Datenerhebung eine größere Rolle spielt, als in dieser Arbeit herausgestellt wurde.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

---

Wenngleich Adhärenz und Compliance häufig synonym verwendet werden, muss der wesentliche Unterschied – die Mitgestaltung am Therapieregime durch den Patienten als Merkmal der Adhärenz – herausgestellt werden. Wichtig ist auch, Non-Adhärenz nicht per se als negativ zu betrachten und zu sanktionieren, sondern ihre Ursache aufzudecken und zu beseitigen. Zudem muss insbesondere intelligente Non-Adhärenz entsprechend bedacht werden. Dem entgegen steht der Abusus, also der übermäßige Gebrauch einer medizinischen Therapie.

Die einschlägigen Studien zur nicht-invasiven Beatmungstherapie untersuchen hauptsächlich den Nutzen der Therapie im Sinne eines verbesserten Überlebens oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Die Nutzungszeiten der nicht-invasiven Beatmungstherapie sind meist nur ein Nebenprodukt der Untersuchung. Die Studien unterscheiden sich stark in ihren festgestellten Beatmungstunden, den Beatmungsparametern und dem gesamten Studienaufbau.

In der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass auch in der Routineversorgung chronisch ventilatorisch insuffizienter Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mittels nicht-invasiver Heimbeatmungstherapie und vergleichsweise hohen Beatmungsdrücken eine gute Adhärenz an die Therapie verzeichnet werden kann.

Mutmaßungen bezüglich der zu erwartenden Adhärenz anhand von Alter, Geschlecht, BMI oder zurückgelegter Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest erlauben sich anhand unserer Daten nicht. Ein positiver Zusammenhang konnte jedoch in Bezug auf die initiale Krankenhausverweildauer bei Ersteinstellung auf die nicht-invasive Beatmungstherapie gezeigt werden.

1. In der Literatur werden die Begriffe Compliance und Adhärenz oft gleichbedeutend verwendet, jedoch sollte eine Unterscheidung gemäß der Patientenmitbestimmung stattfinden. Da die Patienten von uns umfangreich über ihre Erkrankung und die Therapie aufgeklärt und intensiv in den Prozess der Parametereinstellung einbezogen wurden, sprechen wir von Adhärenz.
2. Um einen langfristigen Benefit für den Patienten zu erzielen, ist bei der nicht-invasiven Beatmungstherapie (NIV) neben entsprechenden Beatmungsparametern auch eine bestimmte Anzahl an täglichen Nutzungsstunden über einen längeren Zeitraum notwendig.
3. Die Empfehlungen, welche tägliche Beatmungsstundenzahl notwendig ist, sind in der Literatur wage, rein erfahrungsbasiert und die Adhärenz war überwiegend nicht das primäre Untersuchungsziel. Wir orientierten uns an der Studie von Köhnlein et al. und legten eine tägliche Nutzung von mindestens 5,9 Stunden als notwendig zum Erreichen einer Effektivität fest.
4. In unserer Studie wurde die NIV von 52% der Patienten effektiv (mindestens 5,9 Stunden täglich) durchgeführt. 34% der Patienten nutzten die NIV weniger als 5,9 Beatmungsstunden pro Tag.
5. Eine langfristige Adhärenz an die NIV mit hohen Beatmungsdrücken kann auch außerhalb klinischer Studien in der Routineversorgung chronisch ventilatorisch insuffizienter Patienten erreicht werden. 75% der 100 initial durch uns im Jahre 2011 auf NIV eingestellten Patienten beatmeten sich nach 4 Jahren. 14% der Patienten lehnten die NIV innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab, bei 11% der Patienten wurde die Therapie aus medizinischer Indikation beendet.
6. 13 Patienten beatmeten sich fast kontinuierlich, sodass wie bei anderen medizinischen Therapien auch ein Abusus diskutiert werden muss.
7. Möglicherweise hat eine längere Krankenhausverweildauer bei NIV-Ersteinstellung einen positiven und klinisch relevanten Effekt auf die langfristige Adhärenz: Unsere Ergebnisse zeigen dahingehend einen positiven Zusammenhang.
8. Unsere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Adhärenz auf der einen und dem Body Mass Index, dem Alter und dem Geschlecht der Patienten auf der anderen Seite finden. Diesem Ergebnis stehen die Befunde sowohl von Borel et al. als auch von Yazar et al. entgegen, welche einen positiven Effekt von Übergewicht auf die Adhärenz fanden.



## LITERATURVERZEICHNIS

---

Anderson RM, Funnell MM (2000) Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care. *Diabetes Educ* 26:597–604.

Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA (2006) Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 15:565–574.

Auchincloss JH, Cook E, Renzetti AD (1955) Clinical and Physiological Aspects of a Case of Obesity, Polycythemia and Alveolar Hypoventilation. *J. Clin. Invest.* 34:1537–1545.

Babak Mokhlesi (2010) Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art Review. *Respir. Care*:55: 1347–1362.

Berg J, Dunbar-Jacob J, Rohay JM (1998) Compliance with inhaled medications; The relationship between diary and electronic monitor. *Ann. Behav. Med.* 20:36–38.

Berthon-Jones M (1993) Feasibility of a self-setting CPAP machine. *Sleep* 16:120–123.

Bissell P, May CR, Noyce PR (2004) From compliance to concordance: barriers to accomplishing a re-framed model of health care interactions. *Soc. Sci. Med.* 58:851–862.

Blankenburg T, Benthin C, Pohl S, Bramer A, Kalbitz F, Lautenschläger C, Schütte W (2017) Survival of hypercapnic patients with COPD and obesity hypoventilation syndrome treated with high intensity non invasive ventilation in the daily routine care. *TORMJ* 11:31–40.

Boles J, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 29:1033–1056.

Borel J, Pepin J, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, Timsit J (2014) Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology* 19:857–865.

Bourbeau J, Bartlett SJ (2008) Patient adherence in COPD. *Thorax* 63:831–838.

Buschmann P: Compliance - Perspektiven einer Krankenkasse. In: Petermann F (Hrsg): *Compliance und Selbstmanagement*. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen-Seattle, 1998, S 153–155.

Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM (1982) Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 284:1607–1608.

Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, Marco R de (1999) International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 14:288–294.

Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L (2000) Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir. Med.* 94:2–9.

Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC (2006) Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *J. bras. pneumol.* 32.

Chesney MA, Morin M, Sherr L (2000) Adherence to HIV combination therapy. *Soc. Sci. Med.* 50:1599–1605.

Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V and Santolaria F (2000) Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD *Chest*:6:1582–1590.

World Health Organization Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>. last accessed: October 8th 2017.

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 23:1296–1310.

World Health Organization WHO | COPD: Definition. <http://www.who.int/respiratory/copd/definition/en/>. last accessed: August 24th 2017.

Coutts JA, Gibson NA, Paton JY (1992) Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch. Dis. Child.* 67:332–333.

Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK (2008) Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 11:44–47.

Criner GJ, Brennan K, Travaline JM, Kreimer D (1999) Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Chest* 116:667–675.

Dompeling E., van Grunsven PM, van Schayck CP, Folgering H, Molema J, van Weel C (1992) Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis; Long-term compliance and inhaler technique. *Fam Pract* 9:161–166.

Dretzke J, Blissett D, Dave C, Mukherjee R, Price M, Bayliss S, Wu X, Jordan R, Jowett S, Turner AM, Moore D (2015) The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 19:1–246.

Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Am Kerstjens H, Wijkstra PJ (2011) Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial. *Respir Res* 12:824.

Elliott M (2014) Domiciliary NIV for COPD: where are we now? *Respir. Med.* 2:672–673.

Elliott M (2009) Domiciliary non-invasive ventilation in stable COPD? *Thorax* 64:553–556.

Enright PL, Sherrill DL (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:1384–1387.

Ertan Yazar E, Ozlu T, Sarıaydın M, Taylan M, Ekici A, Aydın D, Cosgun İG, Durmus Kocak N (2018) Prospective cross-sectional multicenter study on domiciliary noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients. *COPD* 13:2367–2374.

Fauroux B (2005) Non-invasive mechanical ventilation: when to start for what benefit? *Thorax* 60:979–980.

Gillissen A, Glaab T, Buhl R (2009) Klinische Bedeutung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Med Klin* 104:119–124.

Global initiative for Asthma (2018) 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention:1–162. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>, last accessed: April 14th 2019.

Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW (1984) Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 39:818–822.

Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985) The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 132:919–923.

Haynes RB, Sackett DL: Compliance with therapeutic regimens. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1976.

Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP (2005) Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst. Rev* 4: CD000011.

Heesen C, Berger B, Hamann J, Kasper J (2006) Empowerment, Adhärenz, evidenzbasierte Patienteninformation und partizipative Entscheidungsfindung bei MS – Schlagworte oder Wegweiser? *Neurol Rehabil* 12:232–238.

Hein H, Rasche K, Wiebel M, Winterholler M, Laier-Groeneveld G (2006) Empfehlung zur Heim- und Langzeitbeatmung. *Med Klin* 101:148–152.

Hien P, Morr H (2002) Six-Minute Walk Test in Chronic Lung and Heart Disease. *Pneumologie* 56:558–566.

Hüttemann U, Schüren KP (1972) Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen: Klinische Erscheinungsformen und ihre Korrelation zur gestörten Atmungsfunktion. *Klin Wochenschr* 50:944–952.

Irvine J, Baker B, Smith J, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M, Dorian P (1999) Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Psychosom. Med.* 61:566–575.

Jose M Marin, Santiago J Carrizo, Eugenio Vicente, Alvar G N Agusti (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046–1053.

Kabitz H, Walterspacher S, Mellies U, Criée C, Windisch W (2014) Messung der Atemmuskelfunktion; Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 68: 307-314.

Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS (2003) Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 138:861–870.

Knox AJ, Morrison JF, Muers MF (1988) Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 43:388–392.

Köhler D (2005) CaO<sub>2</sub>-Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung; Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. *DEAEB* 102:2026–2032.

Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T (2014) Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Respir. Med.* 2:698–705.

Konermann M, Sanner B, Vyleta, Laschewski F, Groetz J, Sturm A, Zidek W (1998) Use of conventional and self-adjusting nasal continuous positive airway pressure for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome; A comparative study. *Chest* 113: 714–718.

Krieger J, Sforza E, Petiau C, Weiss T (1998) Simplified diagnostic procedure for obstructive sleep apnoea syndrome: lower subsequent compliance with CPAP. *Eur. Respir. J.* 12:776–779.

Krolop L, Jaehde U (2012) Complianceförderung in der Arzneimitteltherapie. *Internist* 53:99–107.

Ladewig D: Abusus und Abhängigkeit. In: Riederer P., Laux G., Pödingner W. (eds) *Neuro-Psychopharmaka*. Springer, Vienna, 1992, S 411–423.

Lee JK, Grace KA, Taylor AJ (2006) Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 296:2563–2571.

Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA (2005) Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur. Respir. J.* 25:1025–1031.

Lorenz J, Nowak D: *Checkliste XXL Pneumologie*. Thieme, Stuttgart-New York, 2009.

Machado ML, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MC, Leitao FS, Queiroga F, JR, Lorenzi-Filho G, Krishnan JA (2010) CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur. Respir. J.* 35:132–137.

Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K (2013) Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 107:1481–1490.

McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ, Grunstein RR (2009) Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 64:561–566.

Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA (1995) Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:538–544.

Mokhlesi B, Tulaimat A (2007) Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 132:1322–1336.

Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT (2007) Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing* 1:117–124.

Murri R, Ammassari A, Luca AD, Cingolani A, Antinori A (1999) Definition and measurement of adherence to antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients. *The Lancet* 353:1974.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. S2-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz.

[https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/nichtinvasive\\_und\\_invasive\\_beatmung\\_als\\_therapie\\_der\\_chronischen\\_respiratorischen\\_insuffizienz.pdf](https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/nichtinvasive_und_invasive_beatmung_als_therapie_der_chronischen_respiratorischen_insuffizienz.pdf), (Gültigkeit 2010-2018), Zugegriffen: 24.08.2017.

van der Palen, J., Klein JJ, Rovers MM (1997) Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following a self-management programme in adult asthmatics. *Eur. Respir. J.* 10:652–657.

Pehrsson K, Olofson J, Larsson S, Sullivan M (1994) Quality of life of patients treated by home mechanical ventilation due to restrictive ventilatory disorders. *Respir. Med.* 88:21–26.

Pepin J, Borel J, Janssens J (2012) Obesity hypoventilation syndrome: an underdiagnosed and undertreated condition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186:1205–1207.

DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Prävalenz. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=41>. Zugegriffen: 30. August 2017.

Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, Li VC, Tashkin DP (1992) Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 146:1559–1564.

Randerath W, Stieglitz S, Galetke W, Laumanns C, Duchna H, Schäfer T (2008) Obesitas-Hypoventilationssyndrom – Pathophysiologische Aspekte. *Pneumologie* 62:398–403.

Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D (2010) Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 66:43–48.

Roussos C (1982) The failing ventilatory pump. *Lung* 160:59–84.

Roussos C, Koutsoukou A (2003) Respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 22:3–14.

Roussos C, Macklem PT (1982) The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 307:786–797.

Sabaté E (2003) Adherence to long-term therapies; Evidence for action. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) World Health Organization Geneva, Switzerland.

Thieme via medici (2018) Sauerstoff- und CO<sub>2</sub>-Transport im Blut. <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/biochemie/sauerstoff-+und+co2-transport+im+blut>. Zugegriffen: 24. Februar 2019.

Schädlich S (2014) Hat die Ausschreibung von CPAP-Geräten einen Einfluss auf die Compliance und Abbruchrate bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom? *Somnologie* 18:179–183.

Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H (2008) Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 62:449–479.

Seemann U, Kissling W (2008) Volkskrankheit „Noncompliance“ – Ursachen, Folgen, Therapiemöglichkeiten. *psychoneuro* 34:405–409.

Sequeira TCA, BaHammam AS, Esquinas AM (2017) Noninvasive ventilation in the critically ill patient with obesity hypoventilation syndrome: A review. *J. Intensive Care Med.* 421-428.

Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP (1996) Trends in Compliance With Bronchodilator Inhaler Use Between Follow-up Visits in a Clinical Trial. *Chest* 109:963–968.

Simpson SH (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 333:15

Stieglitz S, Randerath W (2012) Frustrantes Weaning: Nachsorge durch das Weaningzentrum – Hausbesuche bei invasiv beatmeten Patienten. *Pneumologie* 66:39–43.

Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HAM, Wijkstra PJ (2014) Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir. Med.* 108:329–337.

Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, Bladder G, Zijnen M, Asin J, Cobben NAM, Vonk JM, Wijkstra PJ (2014) Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 69:826–834.

Tashkin DP, Rand C, Nides M, Simmons M, Wise R, Coulson AH, Li V, Gong H (1991) A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am. J. Med.* 91:33-36.

Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C, Ewig S, Godnic-Cvar J, Hartl S, Herth F, Kardos P, Kenn K, Nowak D, Rabe K, Studnicka M, Watz H, Welte T, Windisch W, Worth H (2018) Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 72:253–308.

Vogelmeier C, Buhl R, Criée C, Gillissen P, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Gültigkeit 2007-2018).

Vrijens B (2005) Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Anti-microb Chemother.* 55:616–627.

Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Meecham Jones J, Goldstein RS (2003) A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 124.

Wilker F: Medizinische Psychologie und medizinische Soziologie; Nach der Sammlung von Gegenständen für den schriftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1994.

Windisch W (2008) Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir. J.* 32:1328–1336.

Windisch W, Brambring J, Budweiser S, Dellweg D, Geiseler J, Gerhard F, Köhnlein T, Mellies U, Schönhofer B, Schucher B, Siemon K, Walterspacher S, Winterholler M, Sitter H (2010) Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 64:207–240.

Windisch W, Criée CP (2006) Lebensqualität bei Patienten mit häuslicher Beatmung. *Pneumologie* 60:539–546.

Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S (2006) Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing. *Resp. Physiol. Neurobi.* 150:251–260.

Zhou L, Li X, Guan L, Chen J, Guo B, Wu W, Huo Y, Zhou Z, Liang Z, Zhou Y, Tan J, Chen X, Song Y, Chen R (2017) Home noninvasive positive pressure ventilation with built-in software in stable hypercapnic COPD: a short-term prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *COPD* 12:1279–1286.



## ANHANG

Jungen
Männer

Größe (cm)	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
Alter (Jahre)													
5	1,93	2,14	2,36	2,60	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
10	1,94	2,14	2,36	2,60	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
15	1,95	2,14	2,36	2,6	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
20	2,58	2,8	3,01	3,23	3,44	3,66	3,87	4,09	4,3	4,52	4,73	4,95	5,16
25	2,58	2,8	3,01	3,23	3,44	3,66	3,87	4,09	4,3	4,52	4,73	4,95	5,17
30	2,44	2,65	2,87	3,08	3,3	3,51	3,73	3,94	4,16	4,37	4,59	4,8	5,02
35	2,29	2,51	2,72	2,94	3,15	3,37	3,58	3,8	4,01	4,23	4,44	4,66	4,87
40	2,15	2,36	2,58	2,79	3,01	3,22	3,44	3,65	3,87	4,08	4,3	4,51	4,73
45	2	2,22	2,43	2,65	2,86	3,08	3,29	3,51	3,72	3,94	4,15	4,37	4,58
50	1,86	2,07	2,29	2,5	2,72	2,93	3,15	3,36	3,58	3,79	4,01	4,22	4,44
55	1,71	1,93	2,14	2,36	2,57	2,79	3	3,22	3,43	3,65	3,86	4,08	4,29
60	1,57	1,78	2	2,21	2,43	2,64	2,86	3,07	3,29	3,5	3,72	3,93	4,15
65	1,42	1,64	1,85	2,07	2,28	2,5	2,71	2,93	3,14	3,36	3,57	3,79	4
70	1,28	1,49	1,71	1,92	2,14	2,35	2,57	2,78	3	3,21	3,43	3,64	3,86
75	1,13	1,35	1,56	1,78	1,99	2,21	2,42	2,64	2,85	3,07	3,28	3,5	3,71
80	0,99	1,2	1,42	1,63	1,85	2,06	2,28	2,49	2,71	2,92	3,14	3,35	3,57

Mädchen
Frauen

Größe (cm)	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
Alter (Jahre)													
5	1,93	2,14	2,36	2,60	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
10	1,94	2,14	2,36	2,60	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
15	1,95	2,14	2,36	2,6	2,85	3,11	3,39	3,69	4,01	4,33	4,68	5,04	5,42
20	2,1	2,3	2,5	2,7	2,89	3,09	3,29	3,49	3,68	3,88	4,08	4,28	4,47
25	2,1	2,3	2,5	2,7	2,89	3,09	3,29	3,49	3,68	3,88	4,08	4,28	4,47
30	1,98	2,18	2,37	2,57	2,77	2,97	3,16	3,36	3,56	3,76	3,95	4,15	4,35
35	1,85	2,05	2,25	2,45	2,64	2,84	3,04	3,24	3,43	3,63	3,83	4,03	4,22
40	1,73	1,93	2,12	2,32	2,52	2,72	2,91	3,11	3,31	3,51	3,7	3,9	4,1
45	1,6	1,8	2	2,2	2,39	2,58	2,79	2,99	3,18	3,38	3,58	3,78	3,97
50	1,48	1,68	1,87	2,07	2,27	2,47	2,66	2,86	3,06	3,26	3,45	3,65	3,85
55	1,35	1,55	1,75	1,95	2,14	2,34	2,54	2,74	2,93	3,13	3,33	3,53	3,72
60	1,23	1,43	1,62	1,82	2,02	2,22	2,41	2,61	2,81	3,01	3,2	3,4	3,6
65	1,1	1,3	1,5	1,7	1,89	2,09	2,29	2,49	2,68	2,88	3,08	3,28	3,47
70	0,98	1,18	1,37	1,57	1,77	1,97	2,16	2,36	2,56	2,76	2,95	3,15	3,35
75	0,85	1,05	1,25	1,45	1,64	1,84	2,04	2,24	2,43	2,63	2,83	3,03	3,22
80	0,73	0,93	1,12	1,32	1,52	1,72	1,91	2,11	2,31	2,51	2,7	2,9	3,1

<https://www.leichter-atmen.de/lexikon-fev1>, Zugegriffen: 24.05.2019

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

---

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Heidi Hellmann

## ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE

---

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

---

Heidi Hellmann

## DANKSAGUNG

---

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Thomas Blankenburg, der mir durch die Überlassung des Themas diese Dissertation ermöglichte und mit viel Geduld, Rat und Zuspruch die Arbeit voranbrachte, mich zur Vorstellung der Ergebnisse auf Fachtagungen animierte und nicht zuletzt, da er mich auf den ersten Metern als Ärztin damals noch oberärztlich begleitete und anleitete.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte, der mir unterstützend bei den begleitenden Fachvorträgen beiseite stand und mit seiner konstruktiven Kritik zur Verbesserung des Werkes beitrug.

Zudem bin ich dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik zu Dank verpflichtet für die Kurse zur methodischen Weiterbildung.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Ehemann Daniel für sein Verständnis, seine Unterstützung, Geduld und Liebe bedanken und hoffe, ihm ebenso viel Geduld und Verständnis bei der Verfassung seiner Promotion entgegen bringen zu können.