

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Analyse der respiratorischen Medikation und Multimedikation

in der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jana Christa Graf

aus

Heidelberg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: PD Dr. Sebastian-Edgar Baumeister

apl. Prof. Dr. Reinald Fischer

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Tanja Lucke

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2020

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Analyse der respiratorischen Medikation und Multimedikation

in der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Jana Graf

München, den 10.02.2020

## Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung .....	I
Inhaltsverzeichnis .....	II
I. Abkürzungsverzeichnis .....	- 1 -
II. Publikationsliste .....	- 2 -
1. Einleitung.....	- 3 -
1.1. Hintergrund und Fragestellungen .....	- 3 -
1.2. Verteilung und Angemessenheit der respiratorischen Therapie .....	- 4 -
1.2.1. Kriterien der Beurteilung.....	- 4 -
1.2.2. Medikation der Patienten .....	- 5 -
1.2.3. Zusätzliche Beurteilungskriterien.....	- 5 -
1.3. Systemische Therapie für Komorbiditäten.....	- 6 -
1.3.1. Mögliche Probleme durch das Alter der Patienten .....	- 6 -
1.3.2. Mögliche Probleme durch die Vielzahl der Medikamente .....	- 6 -
1.4. Auswertung der Medikation.....	- 7 -
1.5. Publikation der Analysen.....	- 8 -
1.6. Eigenanteil an den Veröffentlichungen.....	- 8 -
2. Zusammenfassung.....	- 10 -
2.1. Leitliniengerechte Verordnung der respiratorischen COPD-Medikation .....	- 10 -
2.2. Angemessenheit der Medikation in Hinblick auf das Alter der Patienten und mögliche Medikamenteninteraktionen .....	- 12 -
2.3. Konklusion .....	- 13 -
3. Summary.....	- 14 -
3.1. Guideline-appropriate prescriptions of respiratory COPD medication.....	- 14 -
3.2. Risk assessment of medication according to patients' age and possible drug interactions ...	- 16 -
3.3. Conclusion .....	- 17 -
4. Supplement .....	- 18 -
5. Veröffentlichung I.....	49
6. Veröffentlichung II.....	56
7. Literaturverzeichnis.....	63
III. Danksagung .....	64

## **I. Abkürzungsverzeichnis**

AiD	Arzneimittel Informationsdienste
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COSYCONET	COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network
DMP	Disease Management Programme
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität (forciert expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
FVC	forcierte Vitalkapazität
FEV <sub>1</sub> /FVC	Quotient von FEV1 und FVC in Prozent, Tiffeneau-Wert
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	inhalierte Corticosteroide
LABA	langwirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	langwirksames Anticholinergikum
mMRC	Modified British Medical Research Council
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale Corticosteroide
PDE4- Inhibitor	Phosphodiesterase- 4- Inhibitor
PIM	Potenziell Inadäquate Medikamente
PZN	Pharmazentralnummer
Triple	Kombination aus LABA, LAMA, ICS (Einzel- oder Kombinationspräparate)

## II. Publikationsliste

Graf, Jana, Rudolf A Jörres, Tanja Lucke, Dennis Nowak, Claus F Vogelmeier, and Joachim H Ficker. "Medical Treatment of Copd: An Analysis of Guideline-Adherent Prescribing in a Large National Cohort (Cosyconet)." *Deutsches Aerzteblatt International* 115, no. 37 (2018).

Graf, Jana, Tanja Lucke, Ronald Herrera, Henrik Watz, Rolf Holle, Claus Vogelmeier, Joachim H Ficker, and Rudolf A Jörres. "Compatibility of Medication with Priscus Criteria and Identification of Drug Interactions in a Large Cohort of Patients with Copd." *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 49 (2018): 123-29.

## 1. Einleitung

### 1.1. Hintergrund und Fragestellungen

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige Erkrankung, die einer intensiven, vor allem medikamentösen Therapie bedarf. In den letzten Jahren erfolgte die Zulassung zahlreicher anti-obstruktiver aber auch anti-inflammatorischer Medikamente zur Behandlung der COPD, mit wachsenden therapeutischen Optionen stieg auch die Therapieintensität. Da die COPD vor allem ältere Patienten betrifft und häufig mit Komorbiditäten vergesellschaftet ist, die über die respiratorische Therapie hinaus weitere Medikamente, vornehmlich systemischer Art, erfordern, ergeben sich in Hinblick auf die medikamentöse respiratorische und extrapulmonale Therapie der Patienten zwei Fragestellungen.

Der erste Aspekt betrifft die respiratorische medikamentöse Therapie, für die es eine Reihe von Behandlungsempfehlungen gibt. Diese Empfehlungen wurden über die Jahre dem Wissensstand gemäß weiterentwickelt und modifiziert. Ungeachtet dessen verbleibt die Frage, in wie weit sich die aktuelle Behandlung an diesen Empfehlungen orientiert. Hierzu ist es am zweckmäßigsten, die aktuellen internationalen Behandlungsempfehlungen [1] heranzuziehen, da diese einen besonders klar strukturierten und mit vorhandenen Daten nachvollziehbaren Weg weisen. Bekanntermaßen kann es im klinischen Alltag zu einem Abweichen der Behandlung von den aktuellen Leitlinien kommen, wofür zahlreiche Faktoren verantwortlich sein können. In jedem Fall ist es jedoch notwendig, die tatsächliche Medikation der Patienten mit hinreichender Sicherheit zu erfassen, sowie die klinischen Charakteristika, die den Empfehlungen zugrunde liegen. Hierfür bieten sich große, von umfangreichen Messungen begleitete Kohorten an, wie es bei der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET („COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network“) der Fall ist [2].

Der zweite Aspekt ergibt sich aus den beiden Sachverhalten, dass COPD-Patienten zum ersten meist fortgeschrittenen Alters sind und zum zweiten wegen der COPD und ihres Alters häufig Komorbiditäten aufweisen. Hieraus ergeben sich zwei Fragestellungen. Erstens, in wie weit die Art der Medikation auf der Basis des aktuellen pharmakologischen Wissens dem Alter der Patienten angemessen ist oder mögliche Gefahren birgt. Zweitens, ob sich aus der Tatsache, dass multiple Komorbiditäten meist zu einer Multimedikation führen, möglicherweise Medikamenteninteraktionen ergeben. Diese können positiver, synergistischer Art sein, aber auch negativer Art und mögliche Gefahren für die Patienten durch Polymedikation bergen. In COSYCONET liegen umfassende Daten zur gesamten Medikation vor, inklusive derjenigen zu den Komorbiditäten. Allerdings ist, im Gegensatz zu den respiratorischen Medikamenten, die Menge der funktionellen und klinischen Daten zu den Komorbiditäten geringer, sodass keine Aussage zur Angemessenheit der medikamentösen Therapie der Komorbiditäten getroffen werden kann. Somit beschränkt sich die Analyse der extrapulmonalen Medikation auf ihr

Potential für mögliche unerwünschte bzw. erwünschte Medikamenteninteraktionen. Im Gegensatz dazu liegen für die respiratorische Medikation in ausreichendem Maße Informationen vor, sodass hier insbesondere die Angemessenheit der Medikation analysiert werden sollte, und nicht diejenige möglicher Interaktionen der respiratorischen Medikamente miteinander.

## 1.2. Verteilung und Angemessenheit der respiratorischen Therapie

### 1.2.1. Kriterien der Beurteilung

Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung der COPD gibt es nationale und internationale Leitlinien, die sich in zunehmendem Maße primär an den Exazerbationen und Symptomen der Patienten orientieren. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Behandlungsempfehlungen des GOLD-Konsortiums („Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“), die 2017 umfassend überarbeitet und aktualisiert wurden [1]. So richtet sich die primär therapierelevante Klassifikation der COPD nun nicht mehr länger nach dem spirometrischen Schweregrad der Obstruktion, sondern nach der Beurteilung von Symptomen und Exazerbationsraten. Die frühere Einteilung in die spirometrischen Schweregrade GOLD 1-4 findet nur noch nachgeordnet Anwendung. In den aktuellen GOLD-Leitlinien von 2017 sind die vier Gruppen A,B,C,D vollständig durch die klinische Symptomatik definiert, und zwar durch die Kombination von geringer (A, C) versus hoher (B, D) Symptomlast und niedrigem (A, B) versus hohem (C, D) Exazerbationsrisiko.

Zur Definition der COPD-assoziierten Symptomlast können sowohl der COPD Assessment Test (CAT) als auch der modifizierte MRC-Score (modified Medical Research Council, kurz mMRC) verwendet werden. Bei beiden handelt es sich um Fragebögen, mit denen die Auswirkungen der COPD auf das tägliche Leben der Patienten erfasst werden und die der Einstufung der Patienten in die verschiedenen GOLD-Gruppen ABCD dienen. Hierbei liegt der momentane Cut-Off-Wert des CAT bei 10, der des mMRC bei 2. Beide werden zwar als gleichwertig angesehen, wobei jedoch gewisse Diskordanzen zwischen den beiden Scores bestehen. Die gleichzeitige Verwendung des CAT mit seinem aktuellen Cut-Off-Wert von 10 und des mMRC kann somit zu verschiedenen Einstufungen der Patienten in die einzelnen GOLD-Gruppierungen führen. Da in COSYCONET Daten sowohl für den CAT als auch für den mMRC vorlagen, wurden die Analysen auf Basis beider Scores vergleichend durchgeführt.

Exazerbationen wurden durch eine Anamneseerhebung der vorangegangenen 12 Monate erfasst. Dabei wurde explizit nach einer akuten Verschlechterung der Lungenfunktion über mehrere Tage hinweg, der Notwendigkeit bestimmter Maßnahmen wie Anpassung der respiratorischen Medikation oder Einnahme oraler Corticosteroide (OCS), unvorhergesehener Hausbesuche durch den betreuenden Hausarzt oder Aufsuchen der Notaufnahme gefragt. Um die Schwere einer Exazerbation zu beurteilen, wurden die Patienten nach der Anzahl ihrer Krankenhausaufenthalte aufgrund einer akuten Verschlechterung ihrer Lungenfunktion befragt. Die Kategorisierung der Exazerbationen



erfolgte gemäß GOLD [1], wobei zwei Exazerbationen oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer respiratorischen Verschlechterung als schweres Exazerbationsrisiko galten.

### *1.2.2. Medikation der Patienten*

Die Erfassung der Medikation erfolgte, indem alle Patienten angehalten waren, zu jeder Visite sämtliche eingenommenen Medikamente mitzubringen; diese wurden mitsamt ihrer PZN (Pharmazentralnummer) dokumentiert und anschließend von zentraler Stelle für jeden Wirkstoff bzw. jede Wirkstoffkombination entsprechende ATC-Codes vergeben. Da es bei dieser Vorgehensweise möglich ist, dass Patienten auch alte, nicht mehr aktuell eingenommene Medikamentenpackungen mitbringen, bietet es sich bei einer großen Studie mit mehreren Folgevisiten an, diese über die folgenden Visiten hinweg zu vergleichen. Daher wurde die Medikation für die Visite 1, sowie die Visite 2 (6 Monate nach Visite 1) und die Visite 3 (1,5 Jahre nach Visite 1) erfasst und verglichen. Dabei zeigte sich über die Folgevisiten hinweg eine sehr stabile medikamentöse Behandlung der Patienten, sodass die Daten zur Behandlung und ihrer Angemessenheit gegenüber den aktuellen Empfehlungen als verlässlich gelten können.

### *1.2.3. Zusätzliche Beurteilungskriterien*

Speziell in Deutschland existieren verglichen mit anderen Ländern traditionelle Besonderheiten in der Behandlung einer COPD, insbesondere hinsichtlich der Gabe von Theophyllin und die Präferenz oraler Corticosteroide. Vor allem in Hinblick auf Theophyllin ergeben sich hieraus bekanntermaßen relativ hohe Verordnungszahlen, die jedoch gemäß den aktuellen, internationalen GOLD 2017-Empfehlungen als nicht mehr angemessen gelten. Daher wurden zur Beurteilung der Gabe von Theophyllin zusätzlich die Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) herangezogen. Des Weiteren wurden auf den spezifischen PDE4-Inhibitor Roflumilast zusätzlich dessen Zulassungskriterien angewendet, um eine möglichst präzise und sachgerechte Bewertung zu erzielen.

Da die Folgevisiten eine hohe Konstanz der Medikation zeigten und die medikamentöse Therapie der COPD durch die behandelnden Ärzte bezüglich der Wirkstoffgruppen über die Jahre hinweg beibehalten wurde, sind die aktuellen GOLD 2017-Behandlungsempfehlungen auch auf die COSYCONET-Kohorte anwendbar, deren Rekrutierung Ende 2013 abgeschlossen war. Die Folgevisiten V2 und V3 erstreckten sich bis 2015. Des Weiteren finden sich im Vergleich zu früheren Behandlungsempfehlungen keine fundamentalen Änderungen, und die Abweichungen betreffen vor allem die Verordnung von Theophyllin und inhalativen Corticosteroiden (ICS). Nach wie vor bestehen konkurrierende Auffassungen über den Einsatz der inhalativen Corticosteroide. Aufgrund der relativen Konstanz der Verordnungen ist anzunehmen, dass die Analysen auch für die aktuelle (2018) Situation der medikamentösen Therapie der COPD in Deutschland gelten.

### 1.3. Systemische Therapie für Komorbiditäten

#### 1.3.1. *Mögliche Probleme durch das Alter der Patienten*

Es ist bekannt, dass sich mit dem Alter der Metabolismus eingenommener Medikamente verändert, woraus sich ergibt, dass gewisse Medikamente für Patienten fortgeschrittenen Alters als nicht mehr angemessen gelten. Aus diesem Grunde wurde in Deutschland die PRISCUS Liste für Patienten des Alters von 65 Jahren oder mehr geschaffen [3], die auf Basis der Amerikanischen Beers Kriterien, der kanadischen McLeod Kriterien und der französischen LaRoche Liste erstellt wurde und der Vermeidung potentiell inadäquater Medikation im Alter dient. Die PRISCUS Liste bezieht sich dabei speziell auf den deutschen Medikamentenmarkt und ist seit ihrer Veröffentlichung im Jahre 2010 gut im klinischen Alltag eingeführt. Sie listet 83 als potentiell inadäquat geltende Medikamente für Patienten  $\geq 65$  Jahre, die auf Basis von Expertenbewertungen mit einem Score von 1-5 versehen wurden, wobei 1 als definitiv inadäquat und 5 als nicht-altersspezifisch erhöhtes Risiko anzusehen ist. COPD-Patienten sind zumeist fortgeschrittenen Alters, was sich auch in einem mittleren Alter von ca. 65 Jahren innerhalb der COSYCONET-Kohorte widerspiegelt. Somit ergibt sich bereits für ca. 50% der Patienten in dieser Kohorte eine Anwendbarkeit der PRISCUS-Liste auf ihre Medikation. Die Frage nach der altersspezifischen Angemessenheit der Medikation ist insofern nicht irrelevant, da Voigt et al. zeigen konnten, dass ca. 24% der Patienten einer deutschen Allgemeinarztpraxis potentiell inadäquate Medikation einnehmen [4]. Für COPD-Patienten liegen aus Deutschland keine verlässlichen Daten bezüglich der Verordnung von Medikamenten aus der PRISCUS-Liste vor. Daten aus anderen Ländern, sofern überhaupt verfügbar, sind nicht unbedingt übertragbar, da es Unterschiede im Verschreibungsverhalten gibt. Aus diesen Gründen erscheint es sinnvoll, die verordnete Medikation der Patienten in COSYCONET auf ihre altersspezifische Angemessenheit hin zu überprüfen.

#### 1.3.2. *Mögliche Probleme durch die Vielzahl der Medikamente*

Polymedikation ist ein häufiges und in einer Gesellschaft mit steigender Lebenserwartung und Zahl an chronischen Erkrankungen ein ernsthaftes und zunehmendes Problem. Da sich die COPD bekanntermaßen durch einen hohen Anteil an Komorbiditäten und somit eine hohe Zahl von verordneten Medikamenten auszeichnet, stellen Multimedikation und daraus resultierende Medikamenteninteraktionen vermutlich bei COPD-Patienten ein besonderes Problem dar. So erhielten die Patienten der COSYCONET-Kohorte bei Visite 1 durchschnittlich über die einzelnen GOLD-Schweregrade hinweg 5 -7 Medikamente jeglicher Art, wobei die nicht-respiratorische Medikation der Komorbiditäten mit durchschnittlich 3-4 Medikamenten pro Patient einen großen Anteil ausmachte.

Zu beachten sind aber nicht nur negative Medikamenteninteraktionen, die der behandelnde Arzt nach Möglichkeit zu vermeiden sucht, sondern auch positive Interaktionen, die bewusst aufgrund ihrer synergistischen Wirkung gegeben werden.

Für nicht-respiratorische Kohorten wurde bereits gezeigt, dass Medikamenteninteraktionen von klinischem Interesse sind [5]. Bisher gibt es jedoch, auch international, keine verlässlichen Daten zur Polymedikation bei COPD-Patienten, obwohl diese aufgrund ihrer zahlreichen Komorbiditäten von besonderem Interesse sein sollten. Für diese Frage bieten sich große, gut dokumentierte COPD-Kohorten wie die COSYCONET-Kohorte zur Beantwortung an. Hierbei kann zur Beurteilung der Stabilität der Ergebnisse der Vergleich der Visite 1 mit den Folgevisiten V2 und V3 dienen.

#### 1.4. Auswertung der Medikation

Zur Beantwortung der genannten Fragen bedarf es einer sorgfältigen, detaillierten Analyse der Medikation. Hierbei stehen nicht die Verordnungsformen (zum Beispiel unterschiedliche Vernebler), sondern die Substanzklassen im Vordergrund. In COSYCONET wurde die von den Patienten mitgebrachte Medikation mittels PZN spezifisch erfasst und anschließend jedem Wirkstoff/jeder Wirkstoffkombination der entsprechende ATC-Code vergeben, wie in einer vorangegangenen Arbeit aus dem COSYCONET-Konsortium beschrieben [6]. Relevante Interaktionen von Medikamenten wurden zunächst mittels ausführlicher Literaturrecherche identifiziert und anschließend mit Hilfe des AiD-Klinik-Systems identifiziert, umso mehr, als dieses System in der Klinik eingeführt und somit auch von praktischer Relevanz ist. Das System nimmt eine Beurteilung der Interaktion in potentiell klinisch relevante (orange Farbcodierung) und klinisch schwerwiegende (rote Farbcodierung) Kombinationen vor. Allerdings war für den Zweck der Studie die Auswertung insofern aufwendiger, als das System nur Einzelmedikamente, nicht aber Medikamentenklassen als Eingabe annimmt und die Zahl der Medikamente in COSYCONET nicht gering war. Die von AiD vorgeschlagenen Bewertungen wurden in die Auswertung übernommen und in geeigneter Weise gruppiert. Bei der Auswertung wurden Kombinationen, die nur in ganz wenigen Fällen auftraten, weggelassen, um die Beschreibung der Ergebnisse übersichtlich zu halten. Um die Robustheit der Ergebnisse zu bewerten, erfolgten die Analysen sowohl für Visite 1 als auch für Visite 3.

Zwecks Bewertung der Medikation auf ihre Angemessenheit wurde diese mittels der ATC-Codes in Wirkstoffgruppen eingeteilt und, wie oben beschrieben, mit der von GOLD 2017 empfohlenen Therapie verglichen, wobei für Theophyllin und Roflumilast zusätzliche Kriterien Anwendung fanden. Abhängig von der Symptomenstärke empfehlen die GOLD-Leitlinien den primären Einsatz von Bronchodilatoren, wobei bei einem erhöhten Exazerbationsrisiko zum Einsatz inhalativer

Corticosteroide geraten wird. Als maximale Therapieeskalation, die vor allem in der GOLD-Gruppe D (hohe Symptomstärke, hohes Exazerbationsrisiko) von Interesse ist, bietet sich eine Triple-Therapie mit der Kombination aus zwei langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA, LABA) und einem inhalativen Corticosteroid an. Innerhalb der GOLD-Gruppen A-D stehen dem behandelnden Arzt mehrere Therapieoptionen offen, wobei auch eine minimale Therapie ohne jegliche langwirksame Bronchodilatoren oder ICS möglich ist, sollte die alleinige Therapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren ausreichend sein (Gruppe A). Letztere waren jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Analysen, da sie als Notfall-Medikation gelten und somit nicht für eine regelmäßige Gabe vorgesehen sind.

Somit ergeben sich für die verschiedenen GOLD-Gruppen verschiedene Therapien, wobei jede Gruppe mit einem unterschiedlichen Spektrum an Therapieempfehlungen assoziiert ist, wie Abbildung 1 in [7] zeigt. Auf dieser Basis wurden Abweichungen der tatsächlich verordneten Medikation von der empfohlenen Medikation bzw. ihrer Kombination, soweit möglich und sinnvoll, in den Analysen als Über- bzw. Untertherapie in den jeweiligen GOLD-Gruppen A-D deklariert. Die GOLD-Gruppe C (niedrige Symptome, hohes Exazerbationsrisiko) ist erfahrungsgemäß mit den üblichen Kriterien des CAT nur schwach besetzt und daher schwer zu beurteilen. Anders verhält es sich mit der Beurteilung der Symptome mittels mMRC, die zu einer wesentlich gleichmäßigeren Verteilung über die GOLD-Gruppen A-D führt. Um zu prüfen, ob das Ergebnis kritisch von der gewählten Klassifikation der Symptome abhängt, wurden die Analysen parallel gemäß CAT (Cut-Off 10) und mMRC (Cut-Off 2) durchgeführt, und zwar für die Basisvisite V1 und die Visiten V2 und V3. Im publizierten Manuskript sind nur die Daten der Visiten V1 und V3 (Supplement) gegeben. Im Anhang dieser Doktorarbeit finden sich weitere Tabellen, jeweils mit einer Erläuterung, in denen Daten zu weiteren interessanten Fragestellungen gezeigt werden, die in das Manuskript keinen Eingang finden konnten.

### 1.5. Publikation der Analysen

Die Daten zur Medikation von COPD-Patienten in Deutschland wurden im September 2018 im Deutschen Ärzteblatt publiziert [7], die Daten zur Polypharmazie von COPD-Patienten und altersgerechten Medikation in Pulmonary Pharmacology and Therapeutics im Februar 2018 [8]. Diese Arbeiten wurden als Originalarbeiten eingereicht und durchliefen den üblichen Begutachtungsprozess.

### 1.6. Eigenanteil an den Veröffentlichungen

Die erfolgreichen Veröffentlichungen beider Publikationen basieren selbstverständlich auf einer Zusammenarbeit aller Ko-Autoren miteinander. Die Basis der Publikationen war in beiden Fällen die umfangreiche Erstellung von Tabellen, basierend auf den Patientendaten der COSYCONET-Studie,

sowie die Berechnung und Analyse der Ergebnisse anhand dieser Daten und Tabellen. Die Anfertigung dieser Datenanalyse, sowie die Berechnung und Präsentation der Endergebnisse waren Hauptaufgabe der Promovierenden. Ebenso die inhaltliche Ausarbeitung beider Manuskripte, insbesondere was die tabellarische Präsentation der Endergebnisse anbelangt, sowie die formale Ausarbeitung der beiden Publikationen, die in enger Absprache mit den Ko-Autoren erfolgte. Auch die Literaturrecherche und deren Auswertung, sowie Einbindung in beide Veröffentlichungen oblag der Promovierenden. Bei der Konzipierung und Ausarbeitung der zu bearbeitenden Fragestellungen in beiden Veröffentlichungen war die Promovierende ebenfalls wesentlich beteiligt und konnte hier vor allem ihr Wissen über die bereits analysierten und ausgearbeiteten Patientendaten der Studie einbringen. Daher spiegelt sich der eigene Arbeitsaufwand und Anteil der Promovierenden an beiden Veröffentlichungen in der Vergabe der Erstautorenschaften wider.

## 2. Zusammenfassung

Im Rahmen der COSYCONET-Studie wurden zwei wichtige Aspekte der Medikation von COPD-Patienten betrachtet. Erstens, in wie weit sich die tatsächliche respiratorische medikamentöse Therapie der Patienten an aktuellen Behandlungsempfehlungen orientiert. Hierzu wurden Daten zur medikamentösen Dauertherapie der COPD mit den aktuellen GOLD-Leitlinien verglichen. Die beobachteten Abweichungen deuteten eher in Richtung einer Übertherapie als einer Untertherapie der Patienten (vgl. auch Tabellen S1, S2 und S3 im Supplement).

Der zweite Aspekt hinsichtlich der Medikation betraf die Komorbiditäten der COPD, speziell die Frage, in wie weit die nicht-respiratorische medikamentöse Therapie dem Alter der Patienten angemessen ist, sowie die Frage, welches Potential für Medikamenteninteraktionen die hohe Anzahl an Medikamentenverordnungen für die Komorbiditäten birgt. Trotz hoher Zahlen an Medikamentenverordnungen konnten erfreulich wenig potentielle Medikamenteninteraktionen beobachtet werden. So lag der Anteil unerwünschter Kombinationen bei ca. 10%, ähnlich dem Anteil der erwünschten, synergistisch wirksamen Medikamenteninteraktionen. Auch der Anteil potentiell inadäquater Medikation (PRISCUS) hinsichtlich des Alters der Patienten lag bei ca. 10% und damit ebenfalls unter dem zu erwartenden Wert, verglichen mit allgemeinmedizinischen Kohorten [4].

Die genannten beiden Aspekte der respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikation von COPD-Patienten wurden in den beiden Veröffentlichungen anhand von COSYCONET-Daten ausführlich analysiert; im Folgenden und im Supplement sollen in Ergänzung der Publikationen interessante und für die Praxis relevante Punkte im Detail beleuchtet werden.

### 2.1. Leitliniengerechte Verordnung der respiratorischen COPD-Medikation

Die Analysen der medikamentösen Behandlung der COPD in Deutschland ergaben, dass diese Patienten in hohem Maße mit den in aktuellen Leitlinien empfohlenen respiratorischen Medikamenten therapiert werden. Allerdings konnten auch deutliche Abweichungen festgestellt werden, mehr im Sinne einer Über- als einer Untertherapie. Auffällig waren dabei vor allem die hohen Verordnungszahlen an inhalativen Corticosteroiden in den GOLD-Gruppen A und B<sup>1</sup>, ferner von

---

<sup>1</sup> bei der erneuten Durchsicht der Veröffentlichung [7] ist ein Fehler aufgefallen. In der Zusammenfassung sowie in den Kernaussagen ist davon die Rede, dass 66% der Patienten der GOLD Gruppen A und B mit ICS behandelt wurden, hingegen zeigt Tabelle 1, dass der zusammengefasste Prozentsatz in diesen Gruppen nur 59% beträgt, in der Gesamtgruppe 66%. Der Fehler kam nicht durch Verwechslung mit letzterer Zahl zustande, sondern dadurch, dass in der ursprünglichen Analyse noch die Patienten eingeschlossen worden waren, welche die Diagnose einer COPD aufwiesen, hingegen nicht einmal das spirometrische Kriterium nach GOLD nicht erfüllten (frühere GOLD 0). Diese Patienten wiesen einen noch höheren Grad an ICS auf als die Patienten der Schweregrade 1 und 2, so dass sich der Prozentsatz von 66% ergab. In der im DÄB präsentierten Analyse beschränkten wir uns auf die konventionellen Schweregrade 1-4, vergaßen aber in der Zusammenfassung die Zahl auf 59% zu korrigieren. Unfreiwillig unterstreicht dies jedoch das Ergebnis und somit die Diskrepanz zwischen Behandlungsempfehlungen und tatsächlicher Behandlung.

Theophyllin und oralen Corticosteroiden. Die teils erheblichen Abweichungen von den Empfehlungen des GOLD-Konsortiums konnten nur in begrenztem Umfang durch das Vorhandensein von Komorbiditäten erklärt werden, die eine Verordnung dieser Medikamente erfordern oder begünstigen würden. So lag unter den Patienten mit ICS-Therapie der Anteil mit einem zusätzlichen Asthma bronchiale, welches eine solche Therapie rechtfertigen könnte, nur geringfügig über der Asthma-Prävalenz der Gesamtkohorte. Vor allem in den GOLD Gruppen A und B (niedriges Exazerbationsrisiko), für die eine Therapie mit ICS nach GOLD als Übertherapie gilt, konnte somit ein Asthma bronchiale als Komorbidität nicht als Erklärung für die nicht-leitlinienkonforme Therapie dienen (siehe auch Tabellen S6 bis S12 im Supplement). Auch die hohe Anzahl an oralen Corticosteroiden, die in sämtlichen GOLD-Gruppen in Form einer Dauertherapie als nicht indiziert gilt, konnte nur begrenzt durch die Angabe von Komorbiditäten wie rheumatoide Arthritis oder Neurodermitis erklärt werden, welche als zusätzliche Indikationen einer Therapie mit OCS hätten gelten können (siehe Tabellen S13 und S14, sowie S17 bis S20 im Supplement). Die naheliegende Annahme, dass Patienten fälschlicherweise eine kurzfristige Therapie mit OCS im Rahmen einer stattgehabten Exazerbation als Dauertherapie angaben, erwies sich ebenfalls als nichtzutreffend, da die überwiegende Mehrheit der Patienten mit OCS-Therapie berichtete, innerhalb der letzten 12 Monate gar keine Exazerbation gehabt zu haben (siehe Tabellen S15 und S16, sowie S17 bis S20). Der speziell in Deutschland traditionell hohe Gebrauch von Theophyllin in der COPD-Therapie findet in den aktuellen internationalen GOLD-Empfehlungen keinen Rückhalt, sodass alle Patienten mit Theophyllin übertherapiert waren. Legt man die Nationale Versorgungsleitlinie zugrunde, findet sich zumindest für die Patienten der GOLD-Gruppe D eine Empfehlung für Theophyllin. In Anbetracht der geringen therapeutischen Bandbreite von Theophyllin und seines erheblichen Potentials an Nebenwirkungen zeigen die Daten, dass selbst in einer gut geführten COPD-Kohorte eine nicht empfohlene Therapie einen erheblichen Anteil annimmt. Immerhin gab es praktisch keine Patienten, die Theophyllin als Therapie hatten ohne eine gleichzeitige Gabe von langwirksamen Bronchodilatoren.

Zu erwähnen bleibt, dass die Analysen dahingehend limitiert waren, dass aktuelle Behandlungsempfehlungen (GOLD 2017) mit der vergangenen Therapie einer Kohorte, deren Rekrutierung Ende 2013 abgeschlossen war (Folgevisiten bis 2015), verglichen wurden. Jedoch zeigten die Ergebnisse der Folgevisiten V2 und V3 eine hohe Konstanz der Medikation, sodass sich hieraus keine nennenswerte Einschränkung ergibt (vgl. Tabellen S1 und S2, sowie S4 und S5 im Supplement). Dennoch muss man berücksichtigen, dass in den früheren Empfehlungen der Gebrauch von ICS liberaler gehandhabt wurde. Somit ist der formale Grad der Abweichung zu vorherigen Empfehlungen vermutlich geringer als in dieser Analyse dargestellt. Ferner braucht es erfahrungsgemäß einige Zeit, bis formale Änderungen von Therapieempfehlungen in der Praxis umgesetzt werden. Über diese Arbeit hinausgehende Analysen haben in der Zwischenzeit die hohe Konstanz der Verordnungen in Hinsicht

auf Substanzklassen bestätigt. Insofern gibt es Grund zu der Annahme, dass auch in den gegenwärtigen, noch laufenden Visiten von COSYCONET eine Diskrepanz zu den Empfehlungen von GOLD 2017 besteht. Dies wirft die Frage auf, ob die Abweichungen in einer Unkenntnis oder Nicht-Akzeptanz seitens der behandelnden Ärzte bestehen. Dieser Faktor könnte davon abhängen, ob es sich bei dem behandelnden Arzt um einen Pneumologen oder einen Vertreter einer anderen Disziplin handelt, da es Daten gibt, dass diese Gruppen sich unterschiedlich orientieren. Die Alternative wäre, dass die Ärzte zusätzliche, klinisch relevante Informationen berücksichtigen, die in die GOLD 2017-Empfehlungen nicht eingehen.

Mögliche Gründe für ein Abweichen von Behandlungsempfehlungen lassen sich nur schwer im Einzelnen angeben und können zahlreiche Ursachen haben, darunter frühere Erfahrungen des Arztes/Patienten mit der Medikation, Lebensqualität, interferierende Komorbiditäten und andere Faktoren. Zu diesen Fragen liegen in COSYCONET in begrenztem Umfang Daten vor, und künftige Analysen sollten herausfinden, ob derartige Faktoren mit einer Abweichung der Therapie von den Empfehlungen einhergehen. Auch kann eine medikamentöse Therapie in Leitlinien immer nur orientierend angegeben werden, die ärztliche Entscheidung ist im Einzelfall oft schwierig und wird häufig durch Symptome und Beschwerden der Patienten gelenkt, die in Leitlinien nicht in jedem Detail abgebildet werden können. Im Rahmen von COSYCONET gibt es bereits vorläufige Daten aus der Verlaufsbeobachtung, die so interpretiert werden können, dass der behandelnde Arzt in Voraussicht einer Verschlechterung des Verlaufs bereits eine vermehrte Therapie verordnet (siehe auch Tabellen S4 und S5 im Supplement).

## 2.2. Angemessenheit der Medikation in Hinblick auf das Alter der Patienten und mögliche Medikamenteninteraktionen

Die angesichts der hohen Anzahl an verordneten Medikamenten innerhalb der Kohorte zu befürchtenden Medikamenteninteraktionen hielten sich erfreulicherweise stark in Grenzen. So lag der Anteil unerwünschter Medikamenteninteraktionen mit ca. 10% in dem Bereich, der für andere Populationen vergleichbaren Alters berichtet wurde [4, 5]. In der gleichen Größenordnung lagen die erwünschten Medikamenteninteraktionen. Darüber hinaus lag der Anteil der hinsichtlich des Alters der Patienten potentiell inadäquaten (Einzel-)Medikation mit ca. 10% deutlich unter dem zu erwartenden Wert, verglichen mit anderen Kohorten [4] (vgl. auch Abbildungen S1 und S2 im Supplement). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Studienteilnehmer aufgrund ihrer chronischen, oft mit starken Symptomen behafteten Erkrankung besonders gut ärztlich betreut wurden und somit eine eventuell inadäquate Medikation eher bemerkt und beseitigt wurde. Letztendlich lässt sich diese Frage mit den vorhandenen Daten jedoch nicht beantworten. Hierfür wäre ein Vergleich innerhalb der



klinischen Praxis mit einer nicht-COPD-Kohorte, möglicherweise auf Basis von DMP-Programmen oder Krankenkassendaten, von weiterführendem Interesse. Dies würde auch für die erst genannte Fragestellung der Leitliniengerechtigkeit von Interesse sein.

### 2.3. Konklusion

Die Analyse der Medikation in einer großen COPD-Kohorte ergab zum einen, dass die respiratorische medikamentöse Erhaltungstherapie der Patienten teils deutlich von aktuellen Behandlungsempfehlungen abwich und diese Abweichungen nicht durch andere Faktoren wie Komorbiditäten erklärt werden konnten. Dieses Ergebnis spricht für einen Handlungsbedarf, hinsichtlich der Praxis der Verordnungen und/oder die Kriterien der Leitlinien. Zum anderen ergab sich, dass trotz hoher Zahlen an verordneten (systemischen) Medikamenten der Anteil potentiell inadäquater Medikation bezogen auf das Alter gering war, ferner der Anteil unerwünschter Medikamentenkombinationen nicht höher als in Vergleichspopulationen lag. Daher gibt es in dieser Hinsicht für die COPD vermutlich keinen Anlass zu besonderer Sorge.

### 3. Summary

In this analysis of the COSYCONET-study two major aspects regarding the medication of COPD-patients were the topics of interest. First, to which degree the actual respiratory medical treatment of patients corresponded to the current recommendations of COPD treatment. To answer this question, data regarding the medical maintenance therapy of COPD was compared to the most recent GOLD recommendations. The observed discrepancies pointed into the direction of over-treatment more than into the direction of under-treatment (compare tables S1, S2 and S3 in the supplement).

The second aspect regarding medication referred to the comorbidities of COPD, especially the question whether patients non-respiratory medication was appropriate for their age, as well as the question whether the high number of medications prescribed for comorbidities bear a potential for possible drug interactions. Fortunately, despite the high numbers of medications, relatively few cases of unwanted drug interactions were detected. The proportion of unwanted drug interactions lay in the range of 10%, similar to the proportion of wanted synergistic combinations of medications. The proportion of potentially age-inadequate medication (PIM) based on PRISCUS showed similar results of approximately 10% PIM within the cohort, which is lower than findings from general cohorts [4].

Both of these aspects regarding respiratory and non-respiratory medication of COPD patients, were analysed and subsequently published based on data of COSYCONET, which is a German COPD cohort. In addition to the already published findings, further interesting and potentially for clinical practice relevant information is given below, as well as in the supplement.

#### 3.1. Guideline-appropriate prescriptions of respiratory COPD medication

The analysis of the medical treatment of COPD in Germany showed that a high proportion of patients was treated according to the current recommendations regarding respiratory medical treatment. Nevertheless, remarkable deviations could be detected which predominantly pointed into the direction of over-treatment and not under-treatment. Noteworthy enough were in particular the high numbers of prescribed inhaled corticosteroids in the GOLD groups A and B<sup>2</sup>, as well as those of

---

<sup>2</sup> During an additional review of the publication [7] an error was detected. In the summary as well as in the key messages it was mentioned that 66% of the patients in GOLD groups A and B had inhaled corticosteroids, whereas table 1 shows that the average proportion of these patients was 59%, whereas in the total population of patients over all GOLD groups the percentage was 66%. This error did not occur by confusion of those numbers but was due to the fact that in the initial analysis patients with the diagnosis of a COPD, who did not fulfil the spirometric criteria of a COPD (former GOLD group 0), were included. These patients were characterized by even significantly higher numbers of prescribed ICS which led to the number 66%. The finally presented analysis included only patients of the spirometric grades 1-4; in this context, we forgot to change the percentage to the correct number of 59%. Unintentionally, however, this error underlines our results and the discrepancies between recommendations and actual treatment.

theophylline and oral corticosteroids in general. These significant deviations from the recommendations of the GOLD-consortium could only be explained to a limited extent via the existence of comorbidities that could serve as possible reason for the frequent prescriptions of these medications, especially steroids. For example, the proportion of patients with ICS therapy and additional asthma, as possible explanation for such a therapy, was only slightly higher than the proportion of patients with asthma in general. The GOLD-groups A and B (low exacerbation risk) are considered as over-treated by ICS according to GOLD 2017, but an additional asthma could not count as an explanation for the deviation from the GOLD guidelines (compare tables S6 to S12 in the supplement). Furthermore, the high proportion of prescribed oral corticosteroids (OCS) as maintenance therapy, which is nowadays regarded as problematic and not justified across all GOLD groups, could only partially be explained by the presence of additional comorbidities, such as rheumatoid arthritis or dermatitis, which could justify a therapy with OCS (compare tables S13 and S14, as well as S17 to S20). It might be objected that patients brought medication to the visits which was taken only temporarily for exacerbations, but this is unlikely as the majority of patients did not report an exacerbation within the last 12 months and the results were reproduced in the two visits 6 and 18 months after the initial visit (compare tables S15 and S16, as well as S17 to S20 in the supplement). Theophylline which is frequently prescribed particularly in Germany is no longer recommended by the current GOLD guidelines, therefore all patients with theophylline may be considered as over-treated. However, based on the German National Disease Management Guideline (NVL) there are positive criteria for theophylline at least for patients of GOLD group D. Given the narrow therapeutic range and high potential for unwanted side effects of theophylline, these findings show, that even in a well monitored cohort (COSYCONET) a no longer recommended medical treatment still plays a significant role in the maintenance therapy of COPD patients. Fortunately, there were very few patients with theophylline as a therapy, who were not treated with long-acting bronchodilators at the same time.

It should be kept in mind that the evaluation of medication in the present analysis was limited by the fact that current recommendations (GOLD 2017) were compared with the therapy of a cohort, whose recruitment was already completed by the end of 2013 (follow-up visits until 2015). On the other hand, the findings of the follow-up visits V2 and V3 showed a great consistency in medication (compare table S1 and S2 in the supplement). Nevertheless, it should be noted that the former GOLD recommendations regarded the use of ICS more liberally. Therefore, the deviations from the recommendations at the time of assessments might be smaller than those revealed in the present analysis. It also has to be considered that the implementation of updated recommendations in clinical practice often needs time. Further analyses of COSYCONET data which have been performed in the meantime underlined the high degree of continuity in medications, in particular regarding substance

groups. Therefore, the assumption seems justified that even in the currently ongoing visits of COSYCONET the observed deviations from the GOLD 2017 recommendations still persist. This prompts the question whether the differences were based on a lack of knowledge and/or acceptance of the GOLD 2017 guidelines among the treating physicians. This might depend on the fact whether the treating physician was a pneumologist or belonged to a different medical field, since there is data suggesting that the two groups take different recommendations into account. The – not quite unlikely – alternative is that the physicians' decisions were based on further clinically relevant information that is not addressed in the GOLD 2017 recommendations.

It is tempting to try to identify the reasons for the deviations from the recommendations. There can be many possible influencing factors, such as former experiences of physicians or patients regarding medication, quality of life, interfering comorbidities, or others. In order to answer the question whether these factors may explain the deviations from recommendations, further data from COSYCONET will be used for analysis in future studies. Whether this will give a reasonable result, is not clear at present, as recommendations can only provide an orientation for medical treatment and the individual decision often requires more information on symptoms and clinical condition than guidelines can possibly cover. Currently performed analyses suggest, that physicians might tend to (formal) over-treatment particularly in patients who in the follow-up showed a deterioration of their COPD categorization (compare tables S4 and S5 in the supplement).

### 3.2. Risk assessment of medication according to patients' age and possible drug interactions

Despite the high numbers of medications within the cohort, the number of suspected drug interactions was much lower than expected. The proportion of unwanted drug interactions was about 10%, which corresponds to findings from other cohorts with comparable age [5], and the same number was found for the proportion of wanted drug interactions. Furthermore, the proportion of potentially age-inadequate medication was approximately 10%, which is significantly lower than findings from other cohorts [4] (compare figures S1 and S2 in the supplement). One possible explanation could be, that the chronic disease COPD, which is often associated with a high burden of symptoms, leads to a closer monitoring of patients by their physicians and thereby to a removal of inadequate medication, but this question cannot be definitely answered on the basis of the available data. In this respect, additional analysis of non-COPD-cohorts, possibly recruited from disease management programs or health insurance data, could be of interest. A similar argument also applies to the above-mentioned aspect of guideline implementation.

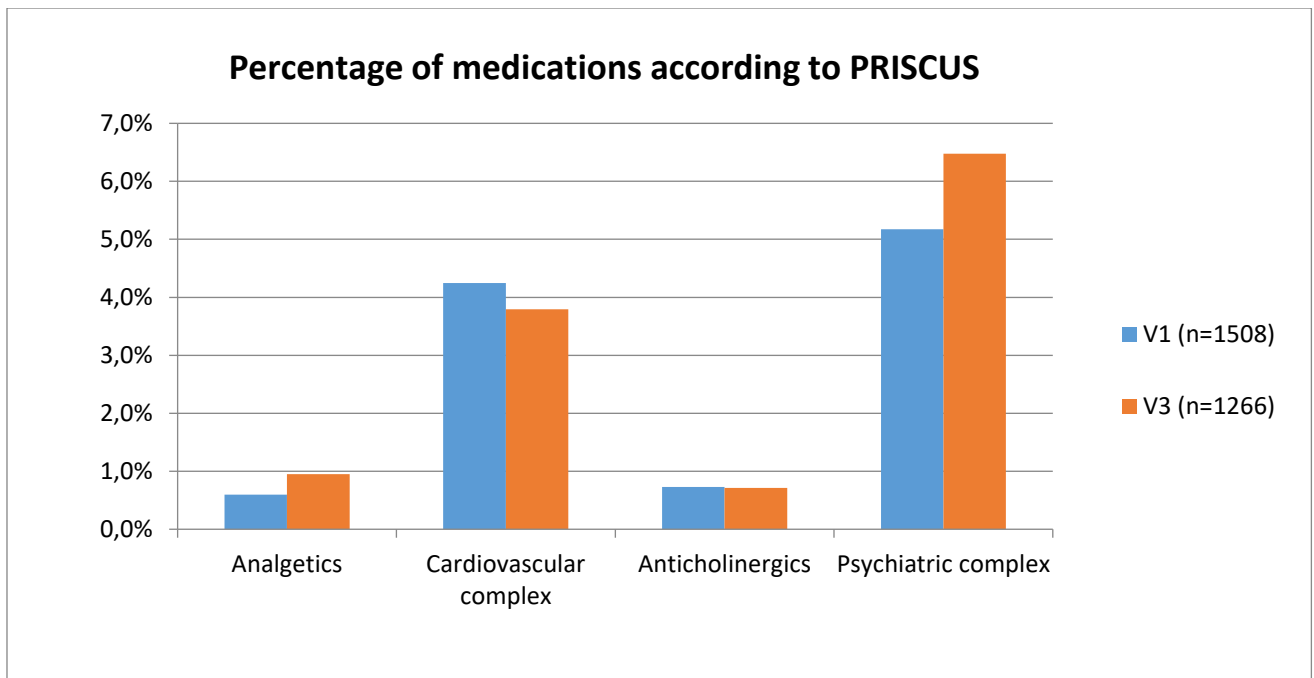
### 3.3. Conclusion

The first result of the present work was, that the analysis of medication within a large COPD cohort showed significant deviations of respiratory medical maintenance treatment from current recommendations, which could not be explained by other factors such as comorbidities. The findings suggest that both on the side of the physicians and on the side of the guidelines improvements should be considered. The second result was, that despite high numbers of medication the proportion of potentially age-inadequate medication was low, as well as the proportion of unwanted drug interactions that did not exceed those of other cohorts. As a consequence, problems originating from multi-medication seem not be of major relevance in COPD patients, as far as can be concluded from this cohort study.

#### **4. Supplement**

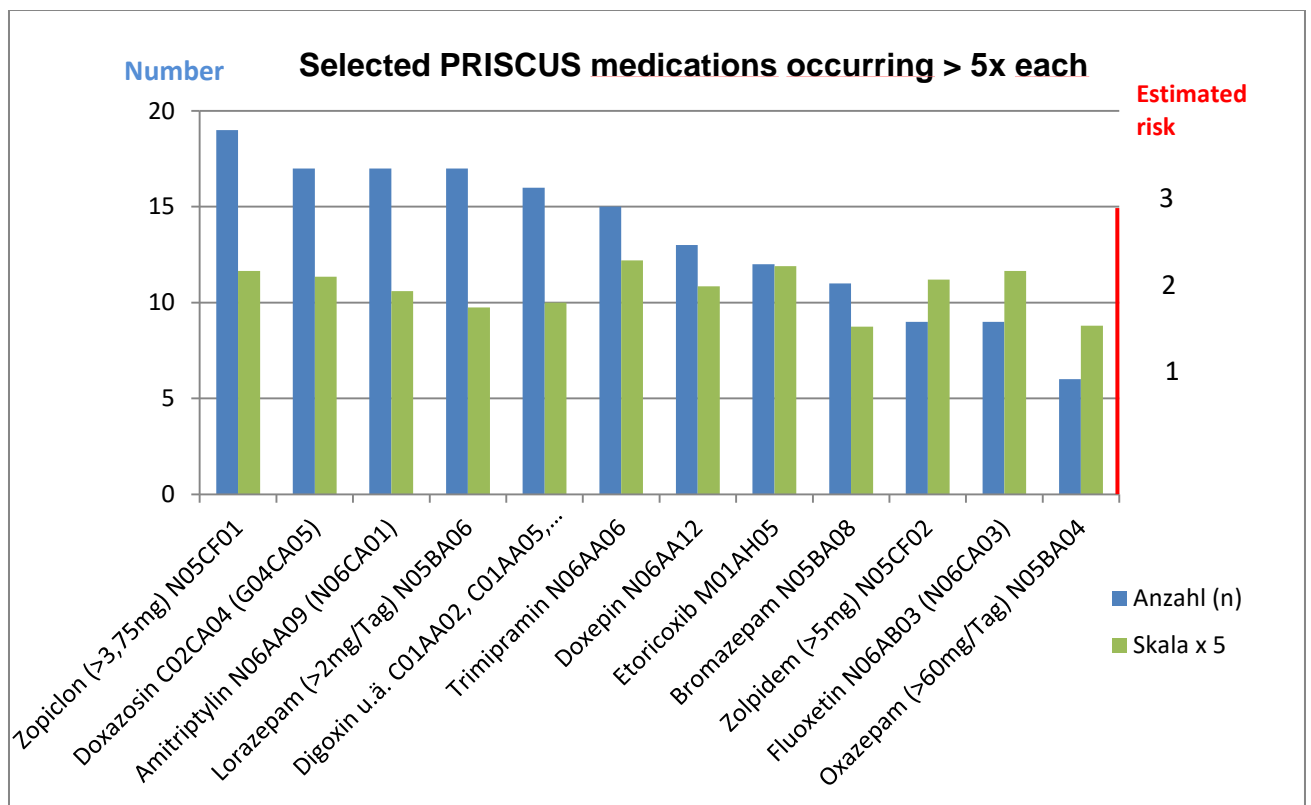
Das nachfolgende Supplement dient dazu, zusätzliche Informationen, die aus Platzgründen nicht in den Veröffentlichungen enthalten sind, zu liefern und dadurch das Verständnis zu verbessern. Im Folgenden erscheinen die zusätzlichen Tabellen und Grafiken nach Visite 1-3 bzw. inhaltlich geordnet.

Vergleich der Kompatibilität der Medikation mit der PRISCUS-Liste für die Visiten 1 und 3



**Abbildung S1:** Verteilung potentiell problematischer Medikation nach PRISCUS, eingeteilt in vier Kategorien. Die Angaben beziehen sich auf Patienten  $\geq 65$  Jahre der Visiten 1 und 3. Die Grafik wurde analog zu Fig. 2 in der Veröffentlichung [8] erstellt. Die Abbildung unterstreicht zum einen die relativ niedrigen Prozentsätze potentiell problematischer Medikationen, zum anderen, dass die Ergebnisse für die Visiten 1 und 3 ähnlich waren. Die geringfügigen Unterschiede dürften am ehesten auf Auswahleffekte durch Verlust bestimmter Patienten innerhalb des Zeitraums von ca. 1,5 Jahren zurückzuführen sein.





**Abbildung S2:** Auswahl potentiell problematischer Medikation laut PRISCUS Liste mit Angabe des ATC-Codes, angegeben von >5 Patienten bei Visite 3. Zusätzlich sind die medikamentenspezifischen Risiko-Scores angegeben (1 entspricht hohem altersbezogenen Risiko; höhere Werte sprechen für ein abnehmendes Risiko). Die Grafik wurde analog zu Abbildung 1 in der Veröffentlichung [8] erstellt, die analoge Daten für Visite 1 angibt. Der Vergleich beider Abbildungen zeigt keine nennenswerten Änderungen zwischen den Visiten.

Vergleich der Medikamentenverteilung der  
Schweregrade GOLD 1-4 für die Visiten 1 bis 3 mit  
Fokus auf Übertherapie

		Verteilung COPD-Medikation										
V2: GOLD ABCD_1-4	Anzahl Patienten	LABA_LAMA					ICS			PDE4		system Glucocorticoide
		LABA	LABA+ICS	LABA inkl. Kombipräparate (LABA+ICS oder LABA)	LAMA	LABA+LAMA inkl. Kombipräparate	ICS inkl. Kombipräparate (ICS+LABA)	ICS	Triple- Therapie	Theophyllin	Roflumilast	
<b>A</b>												
CAT	288 (14,7%)	97 (33,7%)	103 (35,8%)	198 (68,8%)	181 (62,9%)	143 (49,7%)	139 (48,3%)	38 (13,2%)	98 (34,0%)	10 (3,5%)	8 (2,8%)	5 (1,7%)
mMRC	871 (44,4%)	297 (34,1%)	342 (39,3%)	506 (58,1%)	555 (63,7%)	460 (52,8%)	460 (52,8%)	123 (14,1%)	324 (37,2%)	51 (5,9%)	39 (4,5%)	41 (4,7%)
<b>B</b>												
CAT	1141 (58,1%)	407 (35,7%)	511 (44,8%)	891 (78,1%)	813 (71,3%)	723 (63,4%)	702 (61,5%)	205 (18,0%)	542 (47,5%)	106 (9,3%)	106 (9,3%)	98 (8,6%)
mMRC	555 (28,3%)	206 (37,1%)	270 (48,7%)	354 (63,8%)	437 (78,7%)	404 (72,8%)	378 (68,1%)	119 (21,4%)	314 (56,6%)	65 (11,7%)	74 (13,3%)	61 (11,0%)
<b>C</b>												
CAT	28 (1,4%)	8 (28,6%)	18 (64,3%)	25 (89,3%)	25 (89,3%)	24 (85,7%)	22 (78,6%)	4 (14,3%)	21 (75,0%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	3 (10,7%)
mMRC	168 (8,6%)	51 (30,4%)	95 (56,6%)	111 (66,1%)	126 (75,0%)	121 (72,0%)	127 (75,6%)	34 (20,2%)	102 (60,7%)	20 (11,9%)	16 (9,5%)	29 (17,3%)
<b>D</b>												
CAT	507 (25,8%)	176 (34,7%)	281 (55,4%)	447 (88,2%)	411 (81,1%)	398 (78,5%)	396 (78,1%)	126 (24,9%)	334 (65,9%)	79 (15,6%)	85 (16,8%)	124 (25,5%)
mMRC	366 (18,7%)	132 (36,1%)	204 (55,7%)	250 (68,3%)	310 (84,7%)	301 (82,2%)	291 (79,5%)	96 (26,2%)	254 (69,4%)	61 (16,7%)	73 (20,0%)	98 (26,8%)
<b>Gesamt</b>												
CAT	1964	688 (35,0%)	913 (46,5%)	1561 (79,5%)	1430 (72,8%)	1288 (65,6%)	1259 (64,1%)	373 (19,0%)	995 (50,7%)	197 (10,0%)	202 (10,3%)	230 (11,7%)
mMRC	1960	686 (35,0%)	911 (46,5%)	1221 (62,3%)	1428 (72,9%)	1286 (65,6%)	1256 (64,1%)	372 (19,0%)	994 (50,7%)	197 (10,1%)	202 (10,3%)	229 (11,7%)

Tabelle S1: Verteilung verschiedener Medikamentenklassen bei Visite 2, analog zu Tabelle 1 in der Veröffentlichung [7]. Das Muster der Patientenverteilung und der verschiedenen Medikamentenklassen ist derer bei Visite 1 sehr ähnlich und unterstreicht dadurch die Stabilität der Ergebnisse über die folgenden Visiten hinweg.

		Verteilung COPD-Medikation										
V3: GOLD ABCD_1-4	Anzahl Patienten	LABA_LAMA					ICS			PDE4		system Glucocorticoide
		LABA	LABA+ICS	LABA inkl. Kombipräparate (LABA+ICS oder LABA)	LAMA	LABA+LAMA inkl. Kombipräparate	ICS inkl. Kombipräparate (ICS+LABA)	ICS	Triple- Therapie	Theophyllin	Roflumilast	
<b>A</b>												
CAT	205 (12,0%)	66 (32,2%)	71 (34,6%)	135 (65,9%)	123 (60,0%)	103 (50,2%)	93 (45,4%)	24 (11,7%)	68 (33,2%)	4 (2,0%)	8 (3,9%)	7 (3,4%)
mMRC	742 (43,3%)	234 (21,5%)	299 (40,3%)	524 (70,6%)	462 (62,3%)	403 (54,3%)	397 (53,5%)	102 (13,8%)	277 (37,3%)	32 (4,3%)	40 (5,4%)	40 (5,4%)
<b>B</b>												
CAT	1001 (58,5%)	321 (32,1%)	459 (45,9%)	763 (76,2%)	704 (70,3%)	652 (65,1%)	623 (62,2%)	176 (17,6%)	484 (48,4%)	74 (7,4%)	103 (10,3%)	95 (9,5%)
mMRC	464 (27,1%)	153 (33,0%)	231 (49,8%)	374 (80,6%)	365 (78,7%)	352 (75,9%)	318 (38,5%)	97 (20,9%)	274 (59,1%)	46 (9,9%)	70 (15,1%)	62 (13,4%)
<b>C</b>												
CAT	35 (2,0%)	9 (25,7%)	21 (60,0%)	30 (85,7%)	27 (77,1%)	25 (71,4%)	27 (77,1%)	9 (25,7%)	23 (65,7%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	7 (20,0%)
mMRC	182 (10,6%)	58 (31,9%)	102 (56,0%)	159 (87,4%)	138 (75,8%)	140 (76,9%)	143 (78,6%)	48 (26,4%)	110 (60,4%)	22 (12,1%)	24 (13,2%)	36 (19,8%)
<b>D</b>												
CAT	471 (27,5%)	151 (32,1%)	261 (55,4%)	405 (86,0%)	369 (78,3%)	388 (82,4%)	367 (77,9%)	116 (24,6%)	308 (65,4%)	61 (13,0%)	91 (19,3%)	114 (24,2%)
mMRC	324 (18,9%)	102 (31,5%)	180 (55,6)	276 (58,2%)	258 (79,6%)	273 (84,3%)	251 (77,5%)	77 (23,8%)	221 (68,2%)	44 (13,6%)	70 (21,6%)	85 (26,2%)
<b>Gesamt</b>												
CAT	1712	547 (32,0%)	812 (47,4%)	1333 (77,9%)	1223 (71,4%)	1168 (68,2%)	1110 (64,8%)	325 (19,0%)	883 (51,6%)	144 (8,4%)	205 (12,0%)	223 (13,0%)
mMRC	1712	547 (32,0%)	812 (47,4%)	1333 (77,9%)	1233 (71,4%)	1168 (68,2%)	1109 (64,8%)	324 (18,9%)	882 (51,5%)	144 (8,4%)	204 (11,9%)	223 (13,0%)
		leitliniengerechte Therapie (nach GOLD 2017)				Übertherapie leitliniengerecht nach NVL 2006 (nicht GOLD 2017)						

Tabelle S2: Verteilung verschiedener Medikamentenklassen bei Visite 3, analog zu Tabelle 1 in der Veröffentlichung [7] und Tabelle S1. Das Muster der Patientenverteilung und der verschiedenen Medikamentenklassen ist der Verteilung bei Visite 1 und 2 sehr ähnlich und unterstreicht dadurch die Stabilität der Ergebnisse über die Visiten hinweg. Ferner spricht diese Beobachtung dagegen, dass die Patienten beispielsweise bei den vorangegangenen Visiten Packungen von Medikamenten mitbrachten, die sie über geraume Zeit aufbewahrt hatten.

Ergebnisse für verschiedene Medikamentenklassen mit  
Fokus auf Untertherapie für Visite 3

		<i>Untertherapie</i>			
<b>GOLD 2017</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>weder LABA noch LAMA</b> inkl. Kombipräparate	<b>LABA ohne LAMA</b> inkl. LABA+ICS	<b>LABA (Mono) ohne LAMA</b> ohne LABA+ICS	<b>LAMA ohne LABA</b> inkl.LABA+ICS
<b>A</b>					
CAT	205 (12,0%)	32 (15,6%)	41 (20,0%)	24 (11,7%)	29 (14,2%)
mMRC	742 (43,3%)	106 (14,3%)	148 (20,0%)	71 (9,6%)	85 (11,5%)
<b>B</b>					
CAT	1001 (58,5%)	112 (11,2%)	147 (14,7%)	66 (6,6%)	90 (9,0%)
mMRC	464 (27,1%)	38 (8,2%)	40 (8,6%)	19 (4,1%)	34 (7,3%)
<b>C</b>					
CAT	35 (2,0%)	3 (8,6%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)
mMRC	182 (10,6%)	3 (1,7%)	29 (15,9%)	11 (6,0%)	10 (5,5%)
<b>D</b>					
CAT	471 (27,5%)	17 (3,6%)	49 (10,4%)	16 (3,4%)	17 (3,6%)
mMRC	324 (18,9%)	17 (5,3%)	25 (7,7%)	8(2,5%)	9 (2,8%)
<b>Gesamt</b>		<b>untertherapierte Patienten**</b>			
CAT	1712	132 (7,7%)	54 (3,2%)	19 (1,1%)	17 (1,0%)
mMRC	1712	58 (3,4%)	54 (3,2%)	19 (1,1%)	9 (0,5%)

Tabelle S3: Die Tabelle ist analog zu Tabelle 2 in der Veröffentlichung [7] erstellt. Die Ergebnisse im Hinblick auf eine mögliche Untertherapie ähneln stark derer bei Visite 1 (Tabelle 2 in der Veröffentlichung [7]).

## Vergleich der Medikamentenverteilung des Schweregrades GOLD 0 für die Visiten 1 und 3

V1: GOLD 0	Anzahl Patienten	LABA und/oder LAMA					ICS			PDE(4)-Inhibitoren		system Glucocorticoide
		LABA (Mono)	LABA+ICS	LABA inkl. Kombipräparate (LABA+ICS oder LABA)	LAMA (Mono)	LABA+LAMA inkl. Kombipräparate	ICS inkl. Kombipräparate (ICS+LABA)	ICS (Mono)	Triple Therapie	Theophyllin	Roflumilast	
<b>A</b>												
CAT	35 (9,41%)	6 (17,14%)	13 (37,14%)	19 (54,29%)	9 (25,71%)	5 (14,29%)	13 (37,14%)	0 (0%)	5 (14,29%)	2 (5,71%)	0 (0%)	1 (2,86%)
mMRC	179 (48,12%)	39 (21,79%)	53 (29,61%)	90 (50,28%)	47 (26,26%)	31 (17,32%)	71 (39,66%)	20 (11,17%)	22 (12,29%)	6 (3,35%)	2 (1,12%)	4 (2,23%)
<b>B</b>												
CAT	216 (58,06%)	51 (23,61%)	117 (54,17%)	68 (31,48%)	71 (32,87%)	50 (23,15%)	90 (41,67%)	24 (11,11%)	33 (15,28%)	7 (3,24%)	2 (0,93%)	10 (4,63%)
mMRC	72 (19,35%)	18 (25,00%)	28 (38,89%)	46 (63,89%)	33 (45,83%)	24 (33,33%)	32 (44,44%)	4 (5,56%)	16 (22,22%)	3 (4,17%)	0 (0%)	7 (9,72%)
<b>C</b>												
CAT	5 (1,34%)	1 (20,00%)	1 (20,00%)	2 (40,00%)	2 (40,00%)	1 (20,00%)	1 (20,00%)	0 (0%)	1 (20,00%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
mMRC	66 (17,74%)	12 (18,18%)	43 (65,15%)	31 (46,97%)	31 (46,97%)	23 (34,85%)	43 (65,15%)	12 (18,18%)	21 (31,82%)	3 (4,55%)	3 (4,55%)	5 (7,58%)
<b>D</b>												
CAT	116 (31,18%)	33 (28,45%)	58 (50,00%)	90 (77,59%)	71 (61,21%)	60 (51,72%)	81 (69,83%)	23 (19,83%)	50 (43,10%)	13 (11,21%)	6 (5,17%)	24 (20,69%)
mMRC	55 (14,78%)	22 (40,00%)	49 (89,09%)	28 (50,91%)	42 (50,91%)	42 (76,36%)	39 (70,91%)	11 (20,00%)	30 (54,55%)	10 (18,18%)	3 (5,45%)	19 (34,55%)
<b>Gesamt</b>												
CAT	372	91 (24,46%)	140 (37,63%)	228 (61,29%)	153 (41,13%)	116 (31,18%)	185 (49,73%)	47 (12,63%)	89 (23,92%)	22 (5,91%)	8 (2,15%)	35 (9,41%)
mMRC	372	91 (24,46%)	140 (37,63%)	228 (61,29%)	153 (41,13%)	116 (31,18%)	185 (49,73%)	47 (12,63%)	89 (23,92%)	22 (5,91%)	8 (2,15%)	35 (9,41%)

Tabelle S4: Verteilung verschiedener Medikamentenklassen in den GOLD Gruppen A-D für den Schweregrad GOLD 0 bei Visite 1. Analog zu Tabelle 1 in der Veröffentlichung [7], sowie Tabelle S1 und S2, wobei sich diese lediglich auf die Schweregrade GOLD 1-4 beziehen. Interessanterweise fand sich unter diesen Patienten die praktisch identische Gruppeneinteilung wie bei Patienten des spirometrischen Grades 1-4, und ebenso ein hoher Grad medikamentöser Behandlung. Dieser Befund bedarf der weiteren Abklärung und wurde zum Anlass für weitere Analysen innerhalb von COSYCONET.



		Verteilung COPD-Medikation										
V3: GOLD ABCD_0	Anzahl Patienten	LABA_LAMA					ICS			PDE4		system Glucocorticoide
		LABA	LABA+ICS	LABA inkl. Kombipräparate (LABA+ICS oder LABA)	LAMA	LABA+LAMA inkl. Kombipräparate	ICS inkl. Kombipräparate (ICS+LABA)	ICS	Triple Therapie	Theophyllin	Roflumilast	
<b>A</b>												
CAT	21 (11,2%)	6 (28,6%)	6 (28,6%)	12 (57,1%)	7 (33,3%)	6 (28,8%)	8 (38,1%)	2 (9,5%)	4 (19,1%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	0 (0%)
mMRC	110 (58,8%)	16 (14,6%)	35 (31,8%)	51 (46,4%)	39 (35,6%)	27 (24,6%)	44 (40,0%)	10 (9,1%)	16 (14,6%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	6 (5,5%)
<b>B</b>												
CAT	125 (66,8%)	18 (14,4%)	45 (36,0%)	63 (50,4%)	52 (41,6%)	39 (31,2%)	53 (42,4%)	9 (7,2%)	25 (20,0%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	9 (7,2%)
mMRC	36 (19,3%)	8 (22,2%)	16 (44,4%)	24 (66,7%)	20 (55,6%)	18 (50,0%)	17 (47,2%)	1 (2,8%)	13 (36,1%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)
<b>C</b>												
CAT	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
mMRC	22 (11,8%)	4 (18,2%)	11 (50,0%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)	14 (63,6%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	0 (0%)	1 (4,6%)	7 (31,8%)
<b>D</b>												
CAT	40 (21,4%)	8 (20,0%)	22 (55,0%)	30 (75,0%)	18 (45,0%)	19 (47,5%)	29 (72,5%)	9 (22,5%)	16 (40,0%)	3 (7,5%)	4 (10,0%)	12 (30,0%)
mMRC	19 (10,2%)	4 (21,1%)	12 (63,2%)	16 (84,2%)	11 (57,9%)	12 (63,2%)	16 (84,2%)	6 (31,6%)	11 (57,9%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)	6 (31,6%)
<b>Gesamt</b>												
CAT	187	32 (17,1%)	74 (39,6%)	106 (56,7%)	77 (41,2%)	64 (34,2%)	91 (48,7%)	20 (10,7%)	45 (24,1%)	6 (3,2%)	7 (3,7%)	22 (11,8%)
mMRC	187	32 (17,1%)	74 (39,6%)	106 (56,7%)	77 (41,2%)	64 (34,2%)	91 (48,7%)	20 (10,7%)	45 (24,1%)	6 (3,2%)	7 (3,7%)	22 (11,8%)

**Tabelle S5:** Verteilung verschiedener Medikamentenklassen in den GOLD Gruppen A-D für den Schweregrad GOLD 0 bei Visite 3. Die Tabelle ist analog zu Tabelle S4 erstellt, die sich ebenfalls auf die Schweregrade GOLD 0 bezieht, außerdem angelehnt an Tabelle 1 in der Veröffentlichung [7], sowie an Tabelle S1 und S2, wobei sich diese lediglich auf die Schweregrade GOLD 1-4 beziehen. Auch hier fand sich (wie auch schon in Visite 1) unter diesen Patienten die praktisch identische Gruppeneinteilung wie bei Patienten des spirometrischen Grades 1-4, und ebenso ein hoher Grad medikamentöser Behandlung. Diese Beobachtung unterstreicht erneut die Stabilität der Medikamentengabe, die eine der Rechtfertigungen war, die Empfehlungen aus dem Jahre 2017 anzuwenden, unter der Annahme, dass auch derzeit die Behandlung der Patienten ähnlich derjenigen in den Visiten V1 bis V3 ist.

Möglicher Zusammenhang zwischen der Angabe einer Einnahme inhalativer Corticosteroide (ICS) und der Komorbidität Asthma für die Visiten 1 bis 3

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b>	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	2281	1454 (63,74%)	857 (58,94%)	173 (20,19%)
mMRC	2281	1454 (63,74%)	857 (58,94%)	173 (20,19%)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b>	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	2281	827 (36,26%)	643 (77,75%)	162 (25,19%)
mMRC	2281	827 (36,26%)	643 (77,75%)	162 (25,19%)

Tabelle S6: Absoluter und prozentualer Anteil der Patientengruppen GOLD A+B und C+D auf der Basis von CAT bzw. mMRC an der ausgewerteten Gesamtzahl der Patienten bei Visite 1 (N=2281). Darüber hinaus findet sich der Anteil der Patienten der GOLD Gruppen A+B bzw. C+D mit der Angabe eines inhalativen Corticosteroids (ICS) in der Therapie (vierte Spalte) und der zusätzlichen Angabe eines Asthmas als Komorbidität (fünfte Spalte). 17,6% aller Patienten in den Gruppen A-D (N=2281) wiesen anamnestisch die Diagnose eines Asthma bronchiale auf. In der Tat lag der Prozentsatz der ICS-Therapie bei Patienten mit der Komorbidität Asthma geringfügig höher, was vor allem in den Gruppen C+D ersichtlich wurde. Trotzdem lässt sich der Großteil der nach GOLD 2017 inadäquaten ICS-Therapie, was die Gruppen A+B betrifft, dadurch nicht erklären. In den Gruppen C und D sind ICS im Prinzip erlaubt.

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b>	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	1964	1429 (72,8%)	841 (58,9%)	182 (21,6%)
mMRC	1960	1426 (72,8%)	838 (58,8%)	180 (21,5%)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b>	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	1964	535 (27,2%)	418 (78,1%)	120 (28,7%)
mMRC	1960	534 (27,2%)	418 (78,3%)	120 (21,5%)

Tabelle S7: Die Tabelle zeigt für Visite 2 analoge Daten wie Tabelle S6 bei Visite S1. So stieg auch hier der Anteil der Patienten mit ICS-Therapie und der zusätzlichen Diagnose Asthma geringfügig an, vor allem jedoch in den Gruppen C+D. Allerdings lässt sich auch in diesem Fall in den Gruppen A+B der Großteil der inadäquaten ICS-Therapie nicht durch die Komorbidität Asthma erklären.

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b>	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	1712	1206 (70,4%)	716 (59,4%)	168 (23,5%)
mMRC	1712	1206 (70,4%)	715 (59,3%)	168 (23,5%)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b>	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b>
CAT	1712	506 (29,6%)	394 (77,9%)	121 (30,7%)
mMRC	1712	506 (29,6%)	394 (77,9%)	121 (30,7%)

Tabelle S8: Wie auch schon bei Visite 1 (siehe Tabelle S6) und Visite 2 (siehe Tabelle S7) stieg auch hier der Anteil der Patienten mit ICS-Therapie und der zusätzlichen Diagnose Asthma an, für Visite 3 vor allem in den Gruppen C+D stärker ersichtlich. Allerdings lässt sich auch in diesem Fall in den Gruppen A+B nur ein Teil der nach GOLD 2017 inadäquaten ICS-Therapie durch die Komorbidität Asthma erklären.

Einnahme inhalativer Corticosteroide (ICS) bei  
zusätzlicher Diagnose eines Asthma bronchiale:  
Vergleich der Ergebnisse für Lebensqualität (VAS),  
FEV<sub>1</sub>%Soll, Tiffeneau-Wert und BMI für Visite 1

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b> Mittelwert VAS V1 (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert VAS V1 (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert VAS V1 (SD)
CAT	2281	60,31 (18,52)	59,32 (18,77)	56,82 (19,13)
mMRC	2281	60,31 (18,52)	59,32 (18,77)	56,82 (19,13)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b> Mittelwert VAS V1 (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert VAS V1 (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert VAS V1 (SD)
CAT	2281	51,30 (18,04)	50,94 (17,93)	50,95 (17,20)
mMRC	2281	51,30 (18,04)	50,94 (17,93)	50,95 (17,20)

Tabelle S9: Mittelwerte und dazugehörige Standardabweichung des EQ VAS (visuelle Analogskala des EQ5D- Fragebogens zur Lebensqualität) von Patienten der GOLD Gruppen A+B bzw. C+D auf Basis des CAT bzw. mMRC (dritte Spalte), der GOLD Gruppen A+B/C+D mit ICS-Therapie (vierte Spalte) und der GOLD Gruppen A+B/C+D mit ICS-Therapie und der zusätzlichen anamnestischen Angabe eines Asthma bronchiale (fünfte Spalte) bei Visite 1 (Gesamtzahl auswertbarer Patienten N=2281). Die Tabelle deutet für die Gruppen A+B eine geringfügig reduzierte Lebensqualität an, wenn es sich um Patienten mit ICS und der Komorbidität Asthma handelt. Der Vergleich mit den entsprechenden Patienten, die ICS nehmen, lässt erschließen, dass diese Reduktion vermutlich primär auf das Asthma zurückgeht. Wenn die Krankheitslast im Sinne der Exazerbationen steigt (Gruppe C+D), sind keine Unterschiede mehr zu erkennen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch ein zusätzliches Asthma bronchiale wurde inzwischen auch in anderen Analysen von COSYCONET-Daten gezeigt.

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b> Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)
CAT	2281	55,86 (18,70)	53,21 (18,22)	57,97 (19,14)
mMRC	2281	55,86 (18,70)	53,21 (18,22)	57,97 (19,14)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b> Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert FEV <sub>1</sub> % Soll (SD)
CAT	2281	46,60 (16,85)	44,88 (16,07)	48,30 (16,55)
mMRC	2281	46,60 (16,85)	44,88 (16,07)	48,30 (16,55)

Tabelle S10: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S8 erstellt, in diesem Fall mit den Ergebnissen der Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen des FEV<sub>1</sub>%Soll (spirometrisches forciertes Einsekundenvolumen in % des GLI-Sollwertes) bei Visite 1. Wenn die Kombination von ICS und Asthma vorlag, waren der Tendenz nach höhere Werte von FEV<sub>1</sub> zu beobachten. In Gruppe A+B galt das vor allem im Vergleich zu der Gruppe mit ICS unabhängig von der Diagnose. Diese Beobachtung ist interessant im Vergleich zu Tabelle S8, indem sie zeigt, dass eine bessere Lungenfunktion mit einer geringeren Lebensqualität einhergehen kann. Dies unterstreicht erneut die qualitative Bedeutung der Komorbiditäten unabhängig von der Funktion.



<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B</b> Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)	<b>A+B_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)
CAT	2281	67,90 (14,03)	66,39 (13,99)	69,78 (13,28)
mMRC	2281	67,90 (14,03)	66,39 (13,99)	69,78 (13,28)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D</b> Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA) Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)	<b>C+D_ICS</b> (inkl. ICS+LABA)_ <b>Asthma</b> Mittelwert Tiffeneau % Soll (SD)
CAT	2281	63,35 (14,03)	62,39 (13,87)	64,03 (12,81)
mMRC	2281	63,35 (14,03)	62,39 (13,87)	64,03 (12,81)

Tabelle S11: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S8 und S9 erstellt, in diesem Fall mit den Ergebnissen der Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen des Tiffeneau-Wertes in %Soll (Tiffeneau-Wert bestehend aus FEV<sub>1</sub>/VC; FEV<sub>1</sub>= spirometrische forcierte Einsekundenkapazität, VC= spirometrische Vitalkapazität) ebenfalls für Visite 1. Die Ergebnisse sind ähnlich, wenngleich weniger ausgeprägt, denen der Tabelle S9.

<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>A+B Mittelwert BMI (SD)</b>	<b>A+B_ICS (inkl. ICS+LABA) Mittelwert BMI (SD)</b>	<b>A+B_ICS (inkl. ICS+LABA)_Asthma Mittelwert BMI (SD)</b>
CAT	2281	26,72 (5,05)	26,88 (5,01)	26,52 (4,88)
mMRC	2281	26,72 (5,05)	26,88 (5,01)	26,52 (4,88)
<b>ABCD-Klassifikation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>C+D Mittelwert BMI (SD)</b>	<b>C+D_ICS (inkl. ICS+LABA) Mittelwert BMI (SD)</b>	<b>C+D_ICS (inkl. ICS+LABA)_Asthma Mittelwert BMI (SD)</b>
CAT	2281	26,55 (5,55)	26,31 (5,37)	26,37 (4,55)
mMRC	2281	26,55 (5,55)	26,31 (5,37)	26,37 (4,55)

Tabelle S12: Die Tabelle ist analog zu Tabelle S8, S9 und S10 erstellt, in diesem Fall mit den Ergebnissen der Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen des BMI (Body Mass Index), ebenfalls bei Visite 1. Diese Analyse erfolgte unter der Hypothese, dass Übergewicht zum einen mit der Lebensqualität korrelieren kann, zum anderen mit der Lungenfunktion im Sinne eines reduzierten Wertes von FEV<sub>1</sub> bzw. einer obstruktiven Ventilationsstörung. Die Ergebnisse belegen jedoch, dass der BMI nicht mit der ICS-Therapie und der Zusatzdiagnose eines Asthma zusammenhing. Aus diesem Grunde wird die Annahme, dass BMI-assoziierte Störungen den behandelnden Arzt zu einer vermehrten Verordnung von ICS motivieren, durch die Daten nicht gestützt. Die genannten Daten beziehen sich auf die GOLD-Schweregrade 1-4. Weitergehende Analysen von COSYCONET, die inzwischen erfolgten, deuten an, dass interessanterweise bei Patienten des früheren GOLD-Schweregrades 0 (at risk) häufiger ein Übergewicht vorliegt und dieses mit ICS-Gabe assoziiert ist. Dies weist darauf hin, dass diese Patienten sich qualitativ anders verhalten als diejenigen mit mehr ausgeprägter COPD.

Möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Corticosteroide (OCS) und weiterer Komorbiditäten für die Visite 1

ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 CAT	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_RA	ABCD_syst Steroide_Neurodermitis
A	247 (10,83%)	11 (4,45%)	2 (18,18%)	2 (18,18%)	0 (0%)
B	1207 (52,92%)	102 (8,45%)	21 (20,59%)	18 (17,65%)	3 (2,94%)
C	41 (1,80%)	5 (12,20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
D	786 (34,46%)	169 (21,50%)	27 (15,98%)	19 (11,24%)	8 (4,73%)
Gesamt	2281	287 (12,58%)	50 (17,42%)	39 (13,59%)	11 (3,83%)

Tabelle S13: Die Tabelle zeigt den absoluten und prozentualen Anteil der Patienten in den GOLD Gruppen A-D (auf Basis des CAT) der Schweregrade GOLD 1-4 (zweite Spalte) mit der Angabe einer Therapie durch systemische Corticosteroide (dritte Spalte) und der zusätzlichen anamnestischen Angabe einer rheumatoiden Arthritis (RA) bzw. Neurodermitis (Spalten 4-6) bei Visite 1 (Gesamtzahl auswertbarer Patienten N=2281). In den Gruppen C und D lag der Anteil der Patienten mit Therapie durch systemische Corticosteroide und der Zusatzdiagnose einer rheumatoiden Arthritis oder Dermatitis im Bereich der Prävalenz der Gesamtkohorte (12,7%), in den Gruppen A und B darüber. Demnach war die Zusatzdiagnose einer rheumatoiden Arthritis oder Dermatitis keine ausreichende Erklärung für die nach GOLD 2017 inadäquate Therapie mit OCS.

ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 mMRC	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_RA	ABCD_syst Steroide_Neurodermitis
A	878 (38,49%)	50 (5,69%)	9 (18,00%)	9 (18,00%)	0 (0%)
B	576 (25,25%)	63 (10,94%)	14 (22,22%)	11 (17,46%)	3 (4,76%)
C	296 (12,98%)	39 (13,18%)	4 (10,26%)	4 (10,26%)	0 (0%)
D	531 (23,28%)	135 (25,42%)	23 (17,04%)	15 (11,11%)	8 (5,93%)
Gesamt	2281	287 (12,58%)	50 (17,42%)	39 (13,59%)	11 (3,83%)

Tabelle S14: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S12 erstellt, hier jedoch mit Einteilung der Patienten in die GOLD Gruppen ABCD auf Basis des mMRC bei Visite 1. Die Ergebnisse sind analog zu denen von Tabelle S12 und analog zu interpretieren.

Möglicher Zusammenhang einer OCS-Therapie mit Komorbiditäten für die Visiten 2 und 3, sowie einer möglicherweise falschen Einordnung einer kurzfristigen OCS-Therapie im Rahmen einer Exazerbation als Dauertherapie für die Visiten 1 bis 3

<b>ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 CAT</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>ABCD_syst Steroide</b>	<b>ABCD_syst Steroide_ keine Exazerbation</b>
A	247 (10,83%)	11 (4,45%)	10 (90,90%)
B	1207 (52,92%)	102 (8,45%)	56 (54,90%)
Gesamt	1454 (63,74%)	113 (7,77%)	66 (58,40%)

Tabelle S15: Die Tabelle zeigt absolute Häufigkeiten und Prozentwerte von Patienten mit Therapie durch systemische Corticosteroide und zusätzlich keiner anamnestischen Angabe einer stattgehabten Exazerbation. Die Daten beziehen sich auf die GOLD-Gruppen A und B (niedriges Exazerbationsrisiko) auf Basis von CAT in den Schweregraden GOLD 1-4 bei Visite 1. Der Großteil der Patienten in den GOLD Gruppen A und B, die mit oralen Corticosteroiden (OCS) therapiert wurden, berichtete über keine Exazerbation in den letzten 12 Monaten. Damit entfällt als mögliche Erklärung, dass entweder eine kurzfristige OCS-Therapie weitergeführt oder fälschlicherweise trotz Absetzens als Dauertherapie angegeben wurde.

<b>ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 mMRC</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>ABCD_syst Steroide</b>	<b>ABCD_syst Steroide_ keine Exazerbation</b>
A	878 (38,49%)	50 (5,69%)	35 (70,00%)
B	576 (25,25%)	63 (10,94%)	31 (49,21%)
Gesamt	1454 (63,74%)	113 (7,77%)	66 (58,40%)

Tabelle S16: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S15 erstellt, in diesem Fall mit Einteilung der Patienten in die GOLD-Gruppen ABCD auf Basis des mMRC bei Visite 1. Daten und Interpretation sind analog zu Tabelle S15.



ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 CAT	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine Exazerbation
A	288 (14,7%)	5 (1,7%)	0	5 (100%)	4 (80,00%)
B	1141 (58,1%)	98 (8,6%)	17 (17,3%)	81 (82,7%)	66 (67,4%)
C	28 (1,4%)	3 (10,7%)	0	3 (100%)	
D	507 (25,8%)	124 (24,5%)	24 (19,4%)	100 (80,6%)	
Gesamt	1964	230 (11,7%)	41 (17,8%)	189 (82,2%)	70 (30,4%)

Tabelle S17: Die Tabelle zeigt den absoluten und prozentualen Anteil der Patienten in den GOLD Gruppen A-D (auf Basis des CAT) der Schweregrade GOLD 1-4 mit der Angabe einer Therapie durch systemische Corticosteroide (dritte Spalte) und der zusätzlichen anamnestischen Angabe einer rheumatoiden Arthritis (RA)/ Neurodermitis (Spalte 4) bzw. keiner anamnestischen Angabe einer rheumatoiden Arthritis oder Dermatitis (Spalte 5) und Anteil der Patienten der GOLD Gruppen A und B (niedriges Exazerbationsrisiko) mit Therapie durch systemische Corticosteroide ohne Angabe einer Exazerbation in den letzten 12 Monaten (Spalte 6) bei Visite 2 (Gesamtzahl auswertbarer Patienten N=1964). Die Ergebnisse ähneln stark denen bei Visite 1 (siehe Tabelle S12 und S14).

ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 mMRC	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine Exazerbation
A	871 (44,4%)	41 (4,7%)	8 (19,5%)	33 (80,5%)	28 (68,3%)
B	555 (28,3%)	61 (11,0%)	9 (14,8%)	52 (85,2%)	41 (67,2%)
C	168 (8,6%)	29 (17,3%)	4 (13,8%)	25 (86,2%)	
D	366 (18,7%)	98 (26,8%)	20 (20,4%)	78 (79,6%)	
Gesamt	1960	229 (11,7%)	41 (17,9%)	188 (82,1%)	69 (30,1%)

Tabelle S18: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S17 erstellt, in diesem Fall mit Einteilung der Patienten in die GOLD-Gruppen ABCD auf Basis des mMRC bei Visite 2. Die Ergebnisse sind im Prinzip gleich wie die Ergebnisse aus Visite 1 (siehe Tabelle S13 und S16) und analog zu interpretieren.

ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 CAT	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine Exazerbation
A	205 (12,0%)	7 (3,4%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	3 (42,9%)
B	1001 (58,5%)	95 (9,5%)	30 (31,6%)	65 (68,4%)	49 (51,6%)
C	35 (2,0%)	7 (20,0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
D	471(27,5%)	114 (24,2%)	27 (23,7%)	87 (76,3%)	
Gesamt	1712	223 (13,0%)	59 (26,5%)	164 (73,5%)	52 (23,3%)

Tabelle S19: Die Tabelle zeigt den absoluten und prozentualen Anteil der Patienten in den GOLD-Gruppen A-D (auf Basis des CAT) der Schweregrade GOLD 1-4 mit der Angabe einer Therapie durch systemische Corticosteroide (dritte Spalte) und der zusätzlichen anamnestischen Angabe einer rheumatoiden Arthritis (RA)/ Neurodermitis (Spalte 4) bzw. keiner anamnestischen Angabe einer rheumatoiden Arthritis oder Dermatitis (Spalte 5) und Anteil der Patienten der GOLD-Gruppen A und B (niedriges Exazerbationsrisiko) mit Therapie durch systemische Corticosteroide ohne Angabe einer Exazerbation in den letzten 12 Monaten (Spalte 6) bei Visite 3 (Gesamtzahl auswertbarer Patienten N=1712). Die Tabelle wurde analog zu den Tabellen S12, S14 und S17 bei Visite 1 bzw. Visite 2 erstellt. Die Ergebnisse bleiben praktisch konstant über die Visiten hinweg und unterstreichen somit, dass es sich bei Visite 1 nicht um Beobachtungen handelte, die möglicherweise dadurch verzerrt wurden, dass es sich um die erste Visite der Kohortenstudie handelte.

ABCD-Klassifikation_GOLD 1-4 mMRC	Anzahl gesamt	ABCD_syst Steroide	ABCD_syst Steroide_RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine RA/Neurodermitis	ABCD_syst Steroide_keine Exazerbation
A	742 (43,3%)	40 (5,4%)	18 (45,0%)	22 (55,0%)	22 (55,0%)
B	464 (27,1%)	62 (13,4%)	13 (21,0%)	49 (79,0%)	30 (48,4%)
C	182 (10,6%)	36 (19,8%)	4 (11,1%)	32 (88,9%)	
D	324 (18,9%)	85 (26,2%)	24 (28,2%)	61 (71,8%)	
Gesamt	1712	223 (13,0%)	59 (26,5%)	164 (73,5%)	52 (23,3%)

Tabelle S20: Die Tabelle wurde analog zu Tabelle S19 erstellt, in diesem Fall mit Einteilung der Patienten in die GOLD-Gruppen ABCD auf Basis des mMRC bei Visite 3. Auch hier blieben die Ergebnisse über die Visiten 1 bis 3 hinweg praktisch konstant (siehe Tabellen S13, S16 und S18).

## Originalarbeit

# Medikamentöse Therapie der COPD

Analyse der leitliniengerechten Verordnung in einer großen nationalen Kohorte (COSYCONET)

Jana Graf, Rudolf A. Jörres, Tanja Lucke, Dennis Nowak, Claus F. Vogelmeier, Joachim H. Ficker

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weltweit häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. International empfohlen wird eine symptom- und risikoorientierte medikamentöse Therapie. Bislang gibt es kaum Erkenntnisse darüber, inwieweit die in Deutschland tatsächlich erfolgende Behandlung den aktuellen Empfehlungen entspricht.

**Methodik:** Basierend auf den Empfehlungen der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) aus dem Jahre 2017 wurden N = 2 281 Patienten der nationalen COPD-Kohorte COSYCONET (COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network) anhand krankheitsspezifischer Symptome und Exazerbationshäufigkeiten in die Gruppen GOLD A–D klassifiziert. Ferner wurde die regelmäßige Medikation erfasst und nach Wirkstoffgruppen kategorisiert. Für alle Gruppen wurde die empfohlene mit der vorgefundenen Therapie verglichen.

**Ergebnisse:** 67,6 % aller Patienten erhielten eine Kombination langwirksamer Anticholinergika (LAMA) und langwirksamer Betamimetika (LABA), 65,8 % inhalative Kortikosteroide (ICS), 11,7 % Theophyllin, 12,6 % orale Kortikosteroide (OC5). Entgegen den Empfehlungen wurden 66 % der Patienten der Gruppen A und B (niedrige Exazerbationsraten) mit ICS behandelt; die Gabe war teilweise mit der Zusatzdiagnose eines Asthma bronchiale assoziiert. Hinweise auf eine Untertherapie ergaben sich überwiegend in den Gruppen C und D (hohe Exazerbationsrate), da oftmals nicht die empfohlene LAMA- beziehungsweise LAMA/LABA-Therapie erfolgte.

**Schlussfolgerung:** Die beobachteten, teils deutlichen Abweichungen von der empfohlenen Therapie können Ursache von suboptimalen Therapieerfolgen, aber auch von vermeidbaren Medikamentennebenwirkungen sein.

## Zitierweise

Graf J, Jörres RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH: Medical treatment of COPD—an analysis of guideline-adherent prescribing in a large national cohort (COSYCONET). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 599–605. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0599

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weltweit häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, an der in Deutschland circa 13 % der erwachsenen Bevölkerung leiden (1). Neben pulmonaler Rehabilitation und Vermeidung relevanter Noxen bieten medikamentöse Therapien wirksame Möglichkeiten, die Symptomatik zu verbessern und Exazerbationen vorzubeugen. Derzeit gelten die Behandlungsempfehlungen des „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD)-Konsortiums 2017 (2) als international maßgebend und stellen auch die Grundlage nationaler Leitlinien dar.

In der Vergangenheit richtete sich die therapierelevante Klassifikation der COPD primär oder teilweise nach dem spirometrischen Schweregrad der Obstruktion, wohingegen die neuesten GOLD-Empfehlungen (2) allein auf der Beurteilung von Symptomen und Exazerbationsraten beruhen. So ergeben sich vier Gruppen A, B, C und D durch Kombination von geringer (A, C) versus hoher (B, D) Symptomenstärke und niedrigem (A, B) versus hohem (C, D) Exazerbationsrisiko. Jeder Gruppe werden eine empfohlene medikamentöse Therapie und gegebenenfalls Alternativtherapien zugeordnet (Grafik 1).

Über die medikamentöse Therapie der COPD in Deutschland liegen Daten aus Disease-Management-Programmen (3), nicht aber prospektive Daten vor (Methodenteil). Zu ihrer Analyse bieten sich große Kohorten an, die außerhalb von Interventionsstudien zu wissenschaftlichen Zwecken etabliert wurden, wie die deutsche COPD-Kohorte COSYCONET („COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network“). Diese BMBF-geförderte Langzeitstudie unter dem Dach des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) rekrutierte 2 741 Patienten, bei denen neben umfangreichen Untersuchungen auch die Medikation erfasst wurde (4).

Primäres Ziel der vorliegenden Substudie von COSYCONET ist es, die COPD-Dauermedikation zu beschreiben, sekundäres Ziel ist der Vergleich dieser Behandlung hinsichtlich Über- und Untermedikation mit der von GOLD 2017 empfohlenen Therapie.

## Methoden

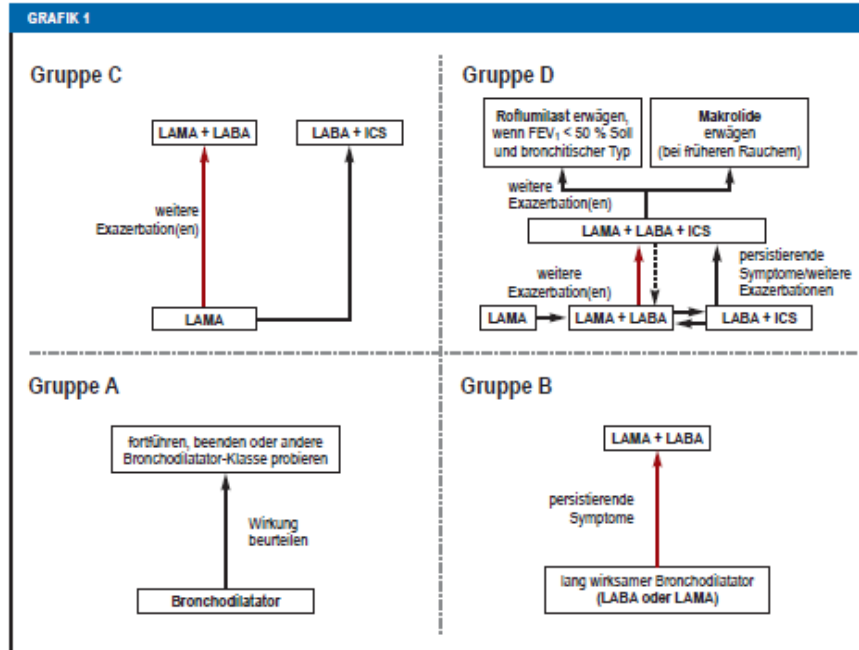
### Patienten

Die Rekrutierung (Visite V1) von 2 741 Patienten in 31 Studienzentren erfolgte von September 2010 (Pilotphase) bis Dezember 2013, die Datenerhebung der Folgevisiten V2 und V3 in den Jahren 2014 und 2015 (4). Die Zuordnung zu den Schweregraden GOLD 1–4 rich-

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Comprehensive Pneumology Center Munich, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL): Jana Graf, PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres, Dr. rer. biol. hum. Tanja Lucke, Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL): Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Schlafmedizin am Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität: Prof. Dr. med. Joachim H. Ficker



Behandlungsempfehlungen des GOLD-Konsortiums (2) für die Gruppen A–D. Hervorgehobene Pfeile zeigen die bevorzugte Behandlung an. FEV<sub>1</sub>, forciertes Einsekundenvolumen; ICS, inhalative Kortikosteroide; LABA, langwirksame Betamimetika; LAMA, langwirksame Anticholinergika; OCS, orale Kortikosteroide

tete sich nach dem spirometrischen forcierten Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) in % des Sollwertes (5). Nur Patienten mit einem Quotienten von FEV<sub>1</sub> und forciertes Vitalkapazität (FVC) < 70 % (2) wurden in die gegenwärtige Analyse eingeschlossen (n = 2 291).

**Datenerhebung**

Alle Patienten waren angehalten, zu jeder Visite sämtliche eingenommenen Medikamente mitzubringen (4). Die COPD-assoziierten Symptome wurden sowohl mittels COPD Assessment Test (CAT) als auch mit dem modifizierten MRC-Score (mMRC) erfasst (2). Exazerbationen wurden gemäß GOLD kategorisiert. Anhand dieser Daten erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen A–D. Da die Verwendung von CAT und mMRC zu verschiedenen Gruppierungen führen kann, wurden beide erfasst. Entsprechend dem deskriptiven Charakter der Studie wurde auf Methoden der vergleichenden Statistik verzichtet.

**Bewertung der Medikation**

Die respiratorische Medikation wurde über ATC-Codes (6) in Wirkstoffklassen gruppiert und mit der von GOLD empfohlenen Therapie (Grafik 1) verglichen. Als Übertherapie galt eine Behandlung, in der mindestens ein Wirkstoff vorkam, der in den Empfehlungen für die jeweilige Gruppe nicht vorgesehen ist. Als Untertherapie

wurden Behandlungen klassifiziert, in denen mindestens eine für die Gruppe als obligatorisch empfohlene Wirkstoffklasse nicht vorkam. Theophyllin als Dauertherapie ist in den GOLD-Empfehlungen nicht mehr vorgesehen, wird jedoch in Deutschland immer noch verwendet. Daher zogen wir ergänzend die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) heran (7), der zufolge Theophyllin in Gruppe D, das heißt bei gehäuftem Exazerbationen und unzureichend kontrollierten Symptomen, zu einer Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren hinzugefügt werden kann. Für die Gabe von Roflumilast, einem spezifischen Inhibitor der Phosphodiesterase 4 (PDE 4), legten wir in Übereinstimmung mit GOLD seine Zulassungskriterien – insbesondere die Einschränkung auf FEV<sub>1</sub> < 50 % Soll und den bronchitischen Phänotyp bei gehäuftem Exazerbationen – zugrunde (8). Orale Kortikosteroide (OCS) als Dauertherapie sollten nach GOLD möglichst vermieden werden und kommen (abgesehen von Patienten mit Exazerbationen) nur als Ultima Ratio nach Ausschöpfen aller anderen Therapieformen in Betracht.

**Ergebnisse**

Bei 2 281 von 2 291 Patienten mit FEV<sub>1</sub>/VC < 70 % (Tiffeneau-Wert) konnte eine Gruppierung in GOLD A–D erfolgen. Die zugehörige Verteilung der Wirkstoffklassen findet sich in Grafik 2.

*Tabelle 1* zeigt die Häufigkeiten der Wirkstoffklassen in den Gruppen A–D gemäß CAT, *eTabelle 1* zusätzlich die für mMRC. Kombinationen, die einer empfohlenen Therapie oder einer Übertherapie entsprechen, sind farbig hervorgehoben. In analoger Weise sind in *Tabelle 2* beziehungsweise *eTabelle 2* Untertherapien hervorgehoben. Zwar unterschieden sich die Gruppengrößen zwischen CAT- beziehungsweise mMRC, jedoch waren die medikamentösen Therapien im Allgemeinen ähnlich. Im Folgenden sind deren Häufigkeiten zusammenfassend als Spannweite dargestellt.

**Behandlung mit LABA, LAMA und/oder ICS**

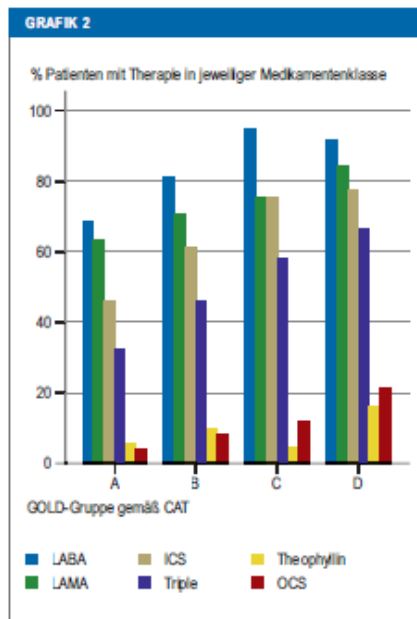
36,1–40,6 % der Patienten in den Gruppen A–C erhielten LABA als Monopräparat, 63,3–79,5 % bekamen LAMA als Monopräparat; dies kann als empfehlungsgerecht gelten. Zugleich erhielten 50,5–51,8 % der Patienten in Gruppe A sowohl LABA als auch LAMA – gemäß GOLD eine Übertherapie. Ferner wurde den Gruppen A und B in 46,2–68,1 % der Fälle ein inhalatives Kortikosteroid (ICS) verabreicht, und zwar zu 32,0–50,0 % als Kombinationspräparat LABA + ICS und zu 32,4–56,6 % als Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS). Gemäß GOLD gelten ICS in den Gruppen A und B als Übertherapie. In den Gruppen C und D können sowohl LAMA als auch LABA oder ICS indiziert sein, entsprechend wurde keine diesbezügliche Übertherapie festgestellt. 72,3–80,2 % der Patienten in den Gruppen C und D erhielten sowohl LABA als auch LAMA, 57,4–71,4 % eine Triple-Therapie (Kombination aus LABA, LAMA, ICS [Einzel- oder Kombinationspräparate]).

GOLD empfiehlt für Gruppe B einen langwirksamen Bronchodilatator (LAMA, LABA). 5,2–10,2 % der Patienten in Gruppe B erhielten weder LABA noch LAMA – Zeichen einer Untertherapie (*Tabelle 2*). Selbst in den Gruppen C und D waren 2,4–3,0 % ohne langwirksamen Bronchodilatator. Für die Gruppen C und D sehen die GOLD-Empfehlungen eine Basistherapie mit einem LAMA vor, die bei Bedarf zu LAMA/LABA oder LAMA/LABA/ICS eskaliert werden kann. 18,9–21,9 % der Patienten in Gruppe C hatten ein LABA ohne LAMA und waren insofern untertherapiert; dieser Prozentsatz betrug 9,2–12,2 % in Gruppe D. 3,6–6,8 % der Betroffenen in den Gruppen C und D wiesen eine nicht empfehlungskonforme LABA-Monotherapie auf.

**Theophyllin und Roflumilast**

16,5–18,8 % der Patienten in Gruppe D erhielten Theophyllin (*Tabelle 1*), allerdings auch 5,7–13,5 % der Patienten der Gruppen A–C, was als Übertherapie gelten muss. Auch in den Gruppen A–C wurde allerdings Theophyllin fast immer (92,9–100 %) in Verbindung mit einem LABA und/oder LAMA gegeben.

Der PDE-4-Inhibitor Roflumilast kann gemäß GOLD bei Patienten der Gruppe D erwogen werden, wenn trotz LAMA/LABA/ICS gehäufte Exazerbationen auftreten. Roflumilast ist unter diesen Bedingun-



**Prozentuale Verteilung der Hauptmedikamentenklassen für die GOLD-Gruppen A–D auf der Basis des CAT (N = 2 281).** Die Angaben beziehen sich auf die Substanzklasse, unabhängig davon, ob das Medikament einzeln oder in Kombination gegeben wurde. Gemäß den Empfehlungen von GOLD 2017 stellen ICS und Triple eine Übertherapie in den GOLD-Gruppen A und B dar. Für eine weitergehende Bewertung siehe *Tabelle 1* und *2* sowie Text. CAT, COPD Assessment Test; ICS, inhalative Kortikosteroide; LABA, langwirksame Betamimetika; LAMA, langwirksame Anticholinergika; OCS, orale Kortikosteroide; Triple, LABA + LAMA + ICS; GOLD, „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“

gen bei bronchitischem Phänotyp zugelassen. Es wurde 16,5–19,4 % der Patienten in Gruppe D, jedoch auch 2,0–9,8 % derer in den Gruppen A–C verabreicht (*Tabelle 1*). 22 % der Roflumilast-Patienten der Gruppen A–D (CAT) zeigten FEV<sub>1</sub>-Werte von  $\geq 50$  % Soll, die Mittelwerte betragen 55, 43, 53 beziehungsweise 40 % Soll. Bei 3,2 % der Patienten der Gruppe D (hohes Exazerbationsrisiko) war die Bedingung für die Gabe von Roflumilast nicht erfüllt, dass niedrige FEV<sub>1</sub>-Werte gegeben sein müssen.

**Inhalative und orale Kortikosteroide**

Den Hinweisen auf eine Übertherapie mit ICS in den Gruppen A und B folgend (*Tabelle 1*) wurde untersucht, ob die Komorbidität „Asthma“ eine mögliche Erklärung darstellte. 17,6 % der 2 281 Patienten wiesen anamnestic die Diagnose eines Asthma bronchiale auf. In den Gruppen A und B mit ICS-Therapie stieg dieser Prozentsatz auf 20,2 %, in den Gruppen C und D mit ICS-Therapie auf 25,2 %.

TABELLE 1

**Ergebnisse für verschiedene Medikamentenklassen mit Fokus auf Übertherapie**

VT: GOLD 1-4_Cat	Anzahl Patienten (%)	LABA und/oder LAMA					ICS		PDE-4-Inhibitoren		orale Glukokortikosteroide	
		LABA (Mono)	LABA + ICS	LABA inkl. Kombi- präparate (LABA + ICS oder LABA)	LAMA (Mono)	LABA + LAMA inkl. Kombi- präparate	ICS inkl. Kombi- präparate (ICS + LABA)	ICS (Mono)	Triple- Therapie	Theo- phyllin		Rofumi- laast
A	247 (10,8 %)	93 (37,7 %)	79 (32,0 %)	170 (68,8 %)	157 (63,6 %)	124 (50,5 %)	114 (46,2 %)	36 (14,6 %)	80 (32,4 %)	14 (5,7 %)	5 (2,0 %)	11 (4,5 %)
B	1 207 (52,9 %)	458 (38,0 %)	546 (45,2 %)	982 (81,4 %)	857 (71,0 %)	758 (62,8 %)	743 (61,6 %)	208 (17,2 %)	556 (46,1 %)	120 (9,9 %)	86 (7,1 %)	102 (8,5 %)
C	41 (1,8 %)	15 (36,6 %)	26 (63,4 %)	39 (95,1 %)	31 (75,6 %)	30 (73,2 %)	31 (75,6 %)	6 (14,6 %)	24 (58,5 %)	2 (4,9 %)	2 (4,9 %)	5 (12,2 %)
D	786 (34,5 %)	294 (37,4 %)	449 (57,1 %)	724 (92,1 %)	666 (84,7 %)	630 (80,2 %)	612 (77,9 %)	176 (22,4 %)	525 (66,8 %)	130 (16,5 %)	130 (16,5 %)	169 (21,5 %)
<b>Gesamt</b>	<b>2 281</b>	<b>860 (37,7 %)</b>	<b>1 100 (48,2 %)</b>	<b>1915 (84,0 %)</b>	<b>1 711 (75,0 %)</b>	<b>1 542 (67,6 %)</b>	<b>1 500 (65,8 %)</b>	<b>426 (18,7 %)</b>	<b>1 185 (52,0 %)</b>	<b>266 (11,7 %)</b>	<b>223 (9,8 %)</b>	<b>287 (12,6 %)</b>
		leitliniengerechte Therapie (nach GOLD 2017)		leitliniengerecht nach NVL 2006 (nicht GOLD 2017)			Übertherapie		nicht separat einstufen			

Absolute Häufigkeiten und Prozentwerte verschiedener Medikamentenklassen in den GOLD-Gruppen A-D auf der Basis von CAT. Die Prozentsätze für die einzelnen Medikamente beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen GOLD-Gruppe, die Prozentsätze am linken und unteren Rand auf die auswertbare Gesamtzahl der Patienten (N = 2 281). Die Farbcodes symbolisieren, dass die Medikation mit den Kriterien von GOLD (dunkelblau) oder zumindest mit der NVL konform ging (hellblau) oder gemäß GOLD 2017 eine Übertherapie darstellte (orange) oder in Hinblick auf ihre Angemessenheit nicht für sich alleine zu werten war (grün; siehe Text sowie zum Vergleich Tabelle 2). Die Spaltensummen beziehen sich auf alle Patienten. Für einen Vergleich mit mMRC siehe e Tabelle 1 CAT, COPD Assessment Test; ICS, inhalative Kortikosteroide; LABA, langwirksame Betamimetika; LAMA, langwirksame Anticholinergika; ICS, inhalative Kortikosteroide; NVL, Nationale Versorgungsleitlinie; mMRC, „modified Medical Research Council“; PDE-4-Inhibitor, Hemmer der Phosphodiesterase 4; Triple, LABA + LAMA + ICS; GOLD, „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“

OCS wurden in Gruppe D 21,5–25,4 % der Patienten verabreicht. Die Prozentsätze nahmen zu Gruppe A hin ab, betrug aber selbst dort noch 4,5–5,7 % (Tabelle 1). Diese Beobachtungen riefen die Frage hervor, ob es bei den Patienten noch andere potenzielle Indikationen für OCS geben könnte, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis oder atopische Dermatitis. Insgesamt wiesen 8,2 % der Patienten in den Gruppen A–D eine rheumatoide Arthritis auf, 12,7 % hatten eine Arthritis oder Dermatitis. In den Gruppen A und B mit OCS hatten 18,0–22,2 % der Betroffenen mindestens eine der beiden Zusatzdiagnosen, während dieser Prozentsatz in den Gruppen C und D mit 10,3–17,0 % im Bereich der Prävalenz in der Gesamtkohorte lag. Eine weitere Erklärung für die Gabe von OCS könnte bei Patienten der niedrigen Exazerbationskategorien (A/B) das Auftreten einer Exazerbation sein, die mit OCS behandelt wurde, falls die kurzfristige OCS-Therapie vom Patienten fälschlich als Dauertherapie angegeben wurde. Allerdings berichteten 70,0–90,9 % der OCS-Patienten in Gruppe A und 49,2–54,9 % derer in Gruppe B, gar keine Exazerbation in den letzten 12 Monaten gehabt zu haben.

**Diskussion**

Ziel dieser Analyse war es, verlässliche Daten zur medikamentösen Behandlung der COPD in Deutschland zu gewinnen und diese mit aktuellen Empfehlungen zu

vergleichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit COPD in hohem Grade mit den eingeführten Medikamenten therapiert werden, allerdings auch, dass teilweise Zeichen einer Übertherapie vorliegen.

Als Maßstab für eine angemessene Therapie wählten wir die Empfehlungen des GOLD-Konsortiums in der aktuellen Version (2017) (2), die allein auf einer Klassifikation anhand von Symptomatik und Exazerbationen beruht. Sie ermöglichte aufgrund eindeutiger, gut definierter Kriterien (Grafik 1) den Vergleich der tatsächlichen mit der empfohlenen medikamentösen Therapie. Zwar wurde die Rekrutierung der Kohorte schon Ende 2013 beendet, doch zeigten die Folgevisiten (bis 2015) eine hohe Konstanz der Medikation; daher ist anzunehmen, dass die Beobachtungen auch für die heutige medikamentöse COPD-Therapie in Deutschland Gültigkeit haben. Darüber hinaus unterscheiden sich frühere Empfehlungen (9) nicht fundamental von denen des Jahres 2017 (2); die Abweichungen betreffen am ehesten Theophyllin und ICS. Zugleich erscheint die neue, allein auf Symptomen und Exazerbationen beruhende ABCD-Gruppierung besser praktikabel als die vorherige Version.

Da die aktuelle Version der GOLD-Empfehlungen keine Positivkriterien für eine orale Theophyllin-Therapie mehr enthält, Theophyllin aber weiter regelmäßig in der Dauertherapie der COPD verwendet wird, legen wir zur Beurteilung der Indikation die NVL zugrunde; anderenfalls hätte jegliche Gabe von Theophyllin als



TABELLE 2

**Ergebnisse für verschiedene Medikamentenklassen mit Fokus auf Untertherapie**

GOLD 2017_CAT	Anzahl Patienten	weder LABA noch LAMA	LABA ohne LAMA	LABA (Mono) ohne LAMA ohne LABA + ICS	LAMA ohne LABA
A	247 (10,8 %)	40 (16,2 %)	48 (19,4 %)	33 (13,4 %)	35 (14,2 %)
B	1 207 (52,9 %)	123 (10,2 %)	225 (18,6 %)	95 (7,9 %)	101 (8,4 %)
C	41 (1,8 %)	1 (2,4 %)	9 (22,0 %)	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)
D	786 (34,5 %)	22 (2,8 %)	96 (12,2 %)	37 (4,7 %)	38 (4,8 %)
<b>Gesamt</b>	<b>2 281</b>	<b>146 (6,4 %)</b>	<b>105 (4,6 %)</b>	<b>39 (1,7 %)</b>	<b>38 (1,7 %)</b>

Untertherapie gemäß GOLD 2017      nicht separat einzustufen

Absolute Häufigkeiten und Prozentwerte ausgewählter Medikamentenklassen in den GOLD-Gruppen A-D auf der Basis von CAT. Die Auswahl erfolgte in Hinsicht auf eine mögliche Untertherapie. Die Prozentbätze für die einzelnen Medikamente beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen GOLD-Gruppe, die Prozentbätze am linken und unteren Rand auf die auswertbare Gesamtzahl der Patienten (N = 2 281). Die Farbcodes symbolisieren eine Untertherapie (rot), oder dass die Angemessenheit nicht für sich alleine zu werten war (grau; siehe Text sowie zum Vergleich Tabelle 1). Für einen Vergleich mit mMRC siehe e Tabelle 2. Die Spaltensummen beziehen sich auf Patienten mit Zeichen einer Untertherapie. CAT, COPD Assessment Test; LABA, langwirksame Betamimetika; LAMA, langwirksame Anticholinergika; ICS, inhalative Kortikosteroide; mMRC, „modified Medical Research Council“; GOLD, „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“

Übertherapie klassifiziert werden müssen. Bei der Beurteilung der Gabe von Roflumilast erschien es adäquat, die Kriterien seiner Zulassung (insbesondere FEV<sub>1</sub> < 50 % Soll und gehäufte Exazerbationen unter LAMA/LABA) einzubeziehen.

Die medikamentöse Inhalationstherapie in den Gruppen A-D zeigte teilweise erhebliche Diskrepanzen zu den GOLD-Empfehlungen. Ähnliches galt für Theophyllin und Roflumilast. Insgesamt wiesen die Ergebnisse mehr in Richtung einer Über- als einer Untertherapie. Eine Übertherapie mit ICS fand sich vor allem in den Gruppen A und B, das heißt bei Patienten mit niedrigen Exazerbationsraten. Eine Untertherapie fand sich vornehmlich in Gruppe C, das heißt bei Patienten mit relativ geringer Symptomstärke, aber erhöhten Exazerbationsraten, bei denen oftmals die Basistherapie mit einem LAMA fehlte.

Überraschend war der hohe Anteil an Patienten mit OCS als Dauertherapie. Dies konnte nur teilweise durch Komorbiditäten erklärt werden. Man könnte vermuten, dass in Einzelfällen Fehler bei der Erfassung der Dauermedikation (fälschliche Angabe einer Akuttherapie als Dauertherapie) dazu beigetragen haben, dass der Anteil an Patienten mit einer OCS-Dauertherapie überschätzt wurde. Allerdings zeigten sich ähnliche Prozentsätze auch in den Folgevisiten, und es fand sich kaum ein Zusammenhang mit stattgehabten Exazerbationen. Nur bei einem Teil der Patienten schien die Gabe von OCS auf Komorbiditäten zurückzugehen. Daher muss man davon ausgehen, dass in Deutschland ein erheblicher Anteil an Patienten mit COPD eine nicht adäquate Dauertherapie mit OCS erhält – dies ist angesichts der beträchtlichen Nebenwirkungen von hoher Relevanz.

Die ärztliche Entscheidung einer medikamentösen Therapie ist im konkreten Einzelfall oft schwierig und kann in Leitlinien nur orientierend abgebildet werden.

So müssen Faktoren wie Medikamentenunverträglichkeiten, Interaktionen oder limitierende Komorbiditäten, aber auch Patientenwünsche oder individuelle Therapieerfahrungen berücksichtigt werden. Es ist anzunehmen, dass solche, in einer großen Studie schwerlich in standardisierter Form zu erhebenden Faktoren bei einem Teil der Patienten eine Rolle gespielt haben. Vor diesem Hintergrund sollten die hier verwendeten Begriffe „Übertherapie“ oder „Untertherapie“ nicht als falsche ärztliche Entscheidung gewertet werden, sondern sie sollten deskriptiv verstanden werden als eine Abweichung von den aktuellen Empfehlungen, die im Einzelfall durch besondere Umstände gut begründet sein kann. Dennoch stellt sich die Frage, ob so erhebliche Abweichungen wie beobachtet allein durch individuelle Faktoren erklärt werden können, ferner, welche Patientengruppen besonders starke Differenzen zwischen Versorgungsrealität und formalen Empfehlungen aufweisen. Die verlässliche Beantwortung dieser Frage erfordert Daten hoher, standardisierter Qualität, wie sie bei COSYCONET gegeben sind (4, 6, 10–13), auch wenn die Teilnehmer einer Langzeitstudie möglicherweise besser medizinisch betreut sind als der Durchschnitt deutscher COPD-Patienten (14).

Die vorliegende Bestandsaufnahme ergab, dass die medikamentöse Therapie bei einem großen Anteil der Patienten mit COPD in Deutschland auffällig ist. Ein zentrales Ergebnis ist vor allem die Beobachtung, dass zwei Drittel der deutschen COPD-Patienten ein ICS erhielten, das aber in etwa der Hälfte der Fälle nach dem neuesten Stand der internationalen Therapieempfehlungen nicht indiziert war. Diese Abweichung ist bedeutsam, da ICS nicht nur Kosten verursachen, sondern auch – teilweise erhebliche – Nebenwirkungen haben können (2). Möglicherweise dienen die ICS der Therapie eines zusätzlichen Asthma bronchiale; in der Tat lag

**Kernaussagen**

- Die gegenwärtige Untersuchung beschreibt die respiratorische medikamentöse Therapie von Patienten mit COPD in Deutschland und vergleicht sie mit den aktuellen Empfehlungen des GOLD-Konsortiums von 2017.
- In den GOLD-Gruppen A und B (niedrige Exazerbationsraten) erhielten 66 % der Patienten eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden, die gemäß GOLD als unangemessen gilt (Übertherapie).
- Jeweils 12 % der Patienten der GOLD-Schweregrade 1–4 wurden mit Theophyllin beziehungsweise oralen Kortikosteroiden therapiert (Übertherapie).
- Hinweise auf eine Untertherapie fanden sich in geringem Grade, vornehmlich bei Patienten der GOLD-Gruppe C (geringe Symptomstärke, hohe Exazerbationsraten).
- Das Muster der Medikation war über zwei Folgevisiten innerhalb von 1,5 Jahren konstant. Gleichwohl sollte berücksichtigt werden, dass Empfehlungen aus dem Jahr 2017 herangezogen wurden, um Daten aus den Jahren 2010–2015 zu bewerten, auch wenn sich die Empfehlungen über die Zeit nicht fundamental geändert haben.

der Prozentsatz der ICS bei Patienten mit der Zusatzdiagnose „Asthma“ etwas höher, dies konnte aber keineswegs den Großteil der inadäquaten Therapien erklären. Eher dürften generelle Unsicherheiten in der Differenzierung zwischen COPD und Asthma bronchiale zugegründet liegen, sodass oftmals eine COPD mit ICS therapiert wird, um zu vermeiden, dass ein mögliches Asthma untertherapiert bleibt, auch wenn dieses nicht explizit diagnostiziert wurde. Im ärztlichen Alltag scheint daher eine klarere Differenzierung zwischen COPD und Asthma einschließlich einer Diagnose von Asthma als Komorbidität dringend geboten. Inwieweit einfach zu erhebende Parameter wie Buteosinophilie in diesem Zusammenhang hilfreich sein können, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Ein weiterer wesentlicher Faktor für die Übertherapie mit ICS könnte die Tatsache sein, dass ihre Bedeutung in früheren Empfehlungen erheblich größer eingeschätzt wurde als dies heute der Fall ist. Uns standen keine Daten über die Fachrichtung der behandelnden Ärzte zur Verfügung. Frühere Studien deuten darauf hin, dass Pneumologen sich mehrheitlich an den GOLD-Empfehlungen orientieren, Nicht-Pneumologen hingegen eher an nationalen Leitlinien (15, 16). Da Letztere in der Regel auf vergangenen GOLD-Empfehlungen basieren, entsteht eine Latenz, bis wesentliche Änderungen dieser Empfehlungen in die nationalen Leitlinien übertragen sind. Auch dies mag zur beobachteten Übertherapie mit ICS – gemessen an aktuellen GOLD-Empfehlungen – beigetragen haben.

Als praktische Konsequenz legen die Ergebnisse dieser Analyse nahe, bei einem Teil der COPD-Patienten die Indikation zur Therapie mit ICS kritisch zu überprüfen. So konnte zum Beispiel in großen Studien gezeigt werden, dass auch bei fortgeschrittener COPD ein hochdosiertes ICS abgesetzt werden kann, ohne dass Exazerbationen ausgelöst werden, sofern eine konsequente LA-

MA/LABA-Therapie erfolgt (17). Andere Untersuchungen hingegen (18, 19) befassen sich nach wie vor intensiv mit der Effizienz einer ICS-Therapie bei COPD, vor allem im Rahmen einer Triple-Therapie, wie sie sich bei vielen der hier analysierten Patienten fand. Ferner sollte die in Deutschland noch weit verbreitete orale Dauertherapie mit Theophyllin, für welche die aktuellen GOLD-Empfehlungen keine positive Indikation mehr sehen, vor dem Hintergrund der kardialen Nebenwirkungen sowie der aktuellen Studienlage (20) in jedem Einzelfall kritisch überprüft werden. Eine möglichst konsequente Umsetzung der GOLD-Empfehlungen von 2017 (2) und der entsprechenden neuesten deutschen Empfehlungen (21) ist in jedem Fall zu wünschen.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Analyse Hinweise darauf, dass – gemessen an aktuellen Empfehlungen – bei vielen deutschen Patienten mit COPD eine Über- und in geringerem Umfang eine Untertherapie besteht. Künftige nichtinterventionelle Studien – unter anderem in Fortsetzung der COSYCONET-Kohorte – sollten die klinischen Charakteristika der Patienten, ihre tatsächliche medikamentöse Therapie sowie nach Möglichkeit die Medikamenten-Compliance genau analysieren, um weitere Verbesserungspotenziale in der Versorgung, aber möglicherweise auch den Empfehlungen aufzuzeigen.

**Förderung**  
COSYCONET wird unterstützt vom BMBF (Förderkennzeichen 01 GI 0881) im Rahmen des Kompetenznetzes Asthma und COPD (ASCONE) unter dem Dach des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). Eine zusätzliche Förderung von COSYCONET erfolgt über unrestricted grants der Firmen AstraZeneca GmbH, Bayer Schering Pharma AG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Chiesi GmbH, GlaxoSmithKline, Grifols Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mundipharma GmbH, Novartis Deutschland GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, die für die Untersuchungen in den Studienzentren und Messung von Laborparametern verwendet werden.

**Interessenkonflikt**  
Prof. Nowak hält Aktien an Mischfonds mit Anteil von Pharmaskitien. Er ist Mitglied eines Advisory Boards von Pfizer in Hinblick auf Raucherentwöhnung. Er erhielt Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse und Übermächungskosten von Mundipharma und Boehringer Ingelheim. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen wurde er honoriert von Med Update.

Prof. Ficker besitzt Aktienfonds mit einem Anteil von Pharmaskitien. Er wurde für Beraterstätigkeiten und Vortragstätigkeiten honoriert von Astra-Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, CSL-Behring, GlaxoSmithKline, Grifols, KW Medpoint, Med Update, Novartis, Takeda und TEVA. Gelder für die Durchführung von klinischen Studien wurden seiner Klinik zuteil von Novartis und CSL-Behring.

Prof. Vogelmeier wurde für Beraterstätigkeiten und Vortragstätigkeiten honoriert von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis und Berlin Chemie. Ihm wurden Gelder für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben zuteil von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis und Takeda.

PD Jöres wurde für Fortbildungen in Lungenfunktion, die nicht in Zusammenhang mit Medikamenten stehen, von GSK honoriert.

Frau Graf und Dr. Lucke erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**  
eingereicht: 19. 1. 2018, revidierte Fassung angenommen: 3. 5. 2018

**Literatur**

1. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, et al.: Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Deutsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2609–14.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al.: Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Respirology* 2017; 22: 575–601.

3. Mehning M, Donnachie E, Fexer J, Hofmann F, Schneider A: Disease management programs for patients with COPD in Germany: a longitudinal evaluation of routinely collected patient records. *Respir Care* 2014; 59: 1123–32.
4. Karch A, Vogelmeier C, Welle T, et al.: The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016; 114: 27–37.
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al.: Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–43.
6. Lucke T, Herrers R, Wacker M, et al.: Systematic analysis of self-reported comorbidities in large cohort studies – A novel stepwise approach by evaluation of medication. *PLoS ONE* 2016; 11: e0163408.
7. Oflenschläger G, Kopp I, Leigemann M: Die Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD. *Med Klin* 2007; 102: 50–5.
8. Bone H, Bolognese M, Yuen C: Roflumilast (Daxas®). KVBW Verordnungsforum. 16: 39–45. <https://repository.publiso.de/resource/f46402051/data.1est> (last accessed on 27 June 2018).
9. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R: The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)—why and what? *Clin Respir J* 2012; 6: 208–14.
10. Houben-Wilke S, Jönes RA, Bels R, et al.: Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences—Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 189–97.
11. Fährndrich S, Bierz F, Karch A, et al.: Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2017; 18: 171.
12. Kahmert K, Lucke T, Huber RM, et al.: Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: results of the COSYCONET cohort. *PLoS ONE* 2017; 12: e0177501.
13. Wacker M, Jönes R, Schulz H, et al.: Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respir Med* 2016; 111: 39–46.
14. Gref J, Lucke T, Herrers R, et al.: Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2018; 49: 123–9.
15. Gleeb T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M: National survey of guideline-compliant COPD management among pneumologists and primary care physicians. *COPD* 2006; 3: 141–8.
16. Gleeb T, Banik N, Singer C, Wencker M: Leitlinienkonforme ambulante COPD-Behandlung in Deutschland. *Deutsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1203–8.
17. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al.: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *NEJM* 2014; 371: 1285–94.
18. Singh D, Papi A, Corradi M, et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$  2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.
19. Pascoe SJ, Lipson DA, Loanlore N, et al.: A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J* 2016; 48: 320–30.
20. Fexer J, Donnachie E, Schneider A, et al.: The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients—audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 293–300.
21. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). [Guideline for the diagnosis and treatment of COPD patients—issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegliga in cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2018; 72: 253–308.
22. Kahmert K, Alter P, Young D, et al.: The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respir Med* 2018; 134: 79–85.
23. Smid DE, Franssen FM, Gonik M, et al.: Redefining cut-points for high symptom burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 1097.e111–1097.e24.

**Anschrift für die Verfasser**  
 Prof. Dr. med. Joachim H. Ficker  
 Ärztlicher Leiter der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Schlafmedizin am Klinikum Nürnberg  
 Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität  
 Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1  
 90419 Nürnberg  
 ficker@klinikum-nuernberg.de

**Zitierweise**  
 Gref J, Jönes RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier C, Ficker JH: Medical treatment of COPD—an analysis of guideline-adherent prescribing in a large national cohort (COSYCONET). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 599–605. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0599

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Zusatzmaterial**  
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur: [www.aerzteblatt.de/lit3718](http://www.aerzteblatt.de/lit3718) oder über QR-Code  
 eMethodenteil, eTabellen: [www.aerzteblatt.de/lit3718/0599](http://www.aerzteblatt.de/lit3718/0599) oder über QR-Code



**Hinweise für Autoren von Diskussionsbeiträgen im Deutschen Ärzteblatt**

- Reichen Sie uns bitte Ihren Diskussionsbeitrag bis spätestens vier Wochen nach Erscheinen des Primärartikels ein.
- Argumentieren Sie wissenschaftlich, sachlich und konstruktiv. Briefe mit persönlichen Angriffen können wir nicht abdrucken.
- Schreiben Sie klar und deutlich, fokussieren Sie sich inhaltlich. Vermeiden Sie es, Nebenasspekte zu berühren.
- Sichern Sie die wichtigsten Behauptungen durch Referenzen ab. Bitte geben Sie aber – abgesehen von dem Artikel, auf den Sie sich beziehen – insgesamt nicht mehr als drei Referenzen an.
- Beschränken Sie Ihren Diskussionsbeitrag auf eine Textlänge von 250 Wörtern (ohne Referenzen und Autorendresse).
- Verzicht auf Tabellen, Grafiken und Abbildungen. Aus Platzgründen können wir solche grafischen Elemente in Diskussionsbeiträgen nicht abdrucken.
- Füllen Sie eine Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt aus.
- Bearbeiten Sie die deutschen und englischen Satzzeichen nach Erhalt ohne Verzögerung.
- Geben Sie eine Adresse an. Anonyme Diskussionsbeiträge können wir nicht publizieren.
- Senden Sie Ihren Diskussionsbeitrag zu Artikeln der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion an: [medwiss@aerzteblatt.de](mailto:medwiss@aerzteblatt.de) oder Deutsches Ärzteblatt, Dieselstraße 2, 50859 Köln.

## 6. Veröffentlichung II

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 49 (2018) 123–129



Contents lists available at ScienceDirect

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yppupt](http://www.elsevier.com/locate/yppupt)



### Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD



Jana Graf<sup>m,b</sup>, Tanja Lucke<sup>n,b</sup>, Ronald Herrera<sup>n,c</sup>, Henrik Watz<sup>d</sup>, Rolf Holle<sup>e</sup>, Claus Vogelmeier<sup>f</sup>, Joachim H. Ficker<sup>g,h</sup>, Rudolf A. Jörres<sup>n,b,\*</sup>

<sup>m</sup> Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital LMU Munich, München, Germany

<sup>b</sup> Comprehensive Pneumology Center Munich, DZL, German Center for Lung Research, München, Germany

<sup>c</sup> Center for International Health, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, München, Germany

<sup>d</sup> Pulmonary Research Institute at LungenClinic Grosshadendorf, Alway Research Center North, Wilhelmstrasse 80, 22927, Grosshadendorf, Germany

<sup>e</sup> German Research Center for Environmental Health, Institute of Health Economics and Health Care Management, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPCM), Neuherberg, Germany

<sup>f</sup> Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University Medical Center Gießen and Marburg, Philipps-University, Marburg, Germany

<sup>g</sup> Department of Respiratory Medicine, Allergy and Sleep Medicine, Klinikum Nürnberg, Nürnberg, Germany

<sup>h</sup> Paracelsus Medical University Nürnberg, Nürnberg, Germany

#### ARTICLE INFO

##### Keywords

COPD  
Medication  
Polypharmacy  
Severity  
Age  
PRISCUS  
Interactions  
Aid

#### ABSTRACT

Patients with COPD are often of advanced age and have a high number of medications due to their lung disease and comorbidities. Thus they are at risk for unwanted effects from drugs, either due to age or due to interactions between drugs. These issues are not clarified. We therefore assessed the number of medications and potential adverse effects in a large cohort of patients with COPD.

The analysis was performed in 2741 patients of the German COPD cohort COSYCONET, using baseline data (visit 1) and follow-up data after about 1.5 years (visit 3). Spirometric GOLD grades 1–4 were found in 8/35/32/9% of patients and GOLD groups ABCD in 7/25/4/48% of patients, while the remaining patients ( $n = 450$ , 16.4%) could not be classified according to GOLD criteria. The compatibility of medication with age was evaluated via the PRISCUS list, drug interactions via the AiD clinic system, whereby only drug combinations occurring in at least 10 patients were considered (nine unwanted interactions, one wanted interaction).

The median numbers of medications were 5 or more in all patient categories, among them 3 or more non-respiratory medications. In the total population there were 153 patients (10.2%) aged  $\geq 65$  years who had any medication of the PRISCUS list with intermediate or low risk. Serious adverse combinations of drugs according to AiD occurred in 114 patients (4.2%), while the number of unwanted but only potentially clinically relevant combinations was 175 (6.4%). The number of wanted combinations was 219 (8.0%). These numbers did not markedly change when restricting the analysis to patients of GOLD grades 1–4. Moreover, the results were similar for visit 1 and visit 3.

We conclude that in a large cohort of COPD patients about 10% of patients aged at least 65 years had medications that could interfere with their age and that the proportions of patients with either unwanted or wanted drug interactions were both in the range of 8–10%. These results suggest that problems arising from the high number of medications were not very frequent in the COPD cohort analysed.

#### 1. Introduction

Problems arising from medication are of increasing concern in an aging society comprising many elderly with multiple morbidities. There are two aspects regarding this problem. The first is the potential of certain drugs to elicit pharmacologically adverse effects at advanced age [1], [2]. The second is the problem that with an increasing number

of medications the likelihood of drug interactions increases. The interactions may comprise both adverse (unwanted) effects and beneficial (wanted) effects [3]. Polypharmacy could be an issue especially in COPD which is (a) a prevalent disease, (b) predominantly found in the elderly, and (c) associated with a high number of comorbidities [4].

Dolce et al. reported in their study of a COPD cohort in the South-eastern United States that patients had on average 6 oral and inhaled

\* Corresponding author. Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Ziemssenstr. 1, D-80336, München, Germany.  
E-mail address: [rudolf.jorres@med.uni-muenchen.de](mailto:rudolf.jorres@med.uni-muenchen.de) (R.A. Jörres).

<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.011>

Received 28 November 2017; Accepted 31 January 2018

Available online 05 February 2018

1094-5539/© 2018 Published by Elsevier Ltd.

drugs solely for their respiratory disease [5]. Similarly, in a large cohort study in the US that was not limited to COPD it was found that subjects aged 65 years and older had on average at least 5 medications prescribed [6]. Such numbers qualify for the common criterion of polypharmacy in terms of at least 5 drugs taken [7]. They are also in accordance with the common experience from clinical practice. It is thus reasonable to expect that patients with COPD might be at high risk for unwanted effects of multiple medication, but up to now little information is available regarding this concern.

We therefore studied a large cohort of well-characterized COPD patients and determined the number of medications for both the lung disease and comorbidities, the age-related risk associated with single medications, and the potential of interactions between drugs based on their pharmacology. For this purpose we evaluated data of the baseline visit and one follow-up visit of the German COPD cohort COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network) [8].

## 2. Material and methods

### 2.1. Study population

The baseline sample (recruitment visit) of COSYCONET comprised 2741 patients [8]. In addition to a comprehensive set of measurements and questionnaires, information on comorbidities and medication was obtained. Comorbidities in terms of doctors' diagnoses were assessed via a structured list and free-text [8]. Moreover, at each visit patients were asked to bring all of their medication, which was recorded and coded into ATC and ICD-10 codes [9]. Data from spirometry and information on symptoms and exacerbation history were used to categorize the patients into both the spirometric grades GOLD 1–4 [10] [8], and the severity groups GOLD A–D [11]. The details of the assessments and categorization have been described previously, as well as the distribution of comorbidities [8].

In addition to patients meeting the spirometric criterion of COPD [11] (ratio of forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>, and forced vital capacity, FVC, < 0.7) the study population also included patients who did not meet this criterion but still reporting a diagnosis of COPD. These patients showed comorbidity profiles similar to those of patients fulfilling the spirometric criterion and were therefore included in the analysis.

In the assessment of the PRISCUS list all patients of age 65 years or older were included. For the assessment of drug interactions we analysed data from all patients and studied data from a subgroup with spirometric GOLD grades 1–4 separately. We also stratified patients of GOLD grades 1–4 for the exacerbation risk in terms of GOLD 2017 groups A–D [11]; for this purpose GOLD groups A+B (low exacerbations) and C+D (high exacerbations) were compared.

The analyses described above were performed for baseline data (visit 1, recruitment) and also for visit 3 data to determine the robustness of our findings over time. The median (quartiles) interval between the two visits was 561 (545; 590) days.

### 2.2. Risk assessment of medication in relation to age

To evaluate potential problems of drugs in relation to advanced age we used the criteria defined by PRISCUS for patients of age  $\geq 65$  years [12]. The German PRISCUS list was created in 2010 based on the American Beers criteria [13], the Canadian McLeod criteria [14] and the French Laroche list [15], all of which were designed to detect potentially inappropriate medication in the elderly. The intention of the PRISCUS list was to generate a similar list adapted to the German market. All 83 drugs included in the list had been rated by expert consensus on a five-point scale ranging from 1 (drugs definitely being regarded as inappropriate for elderly patients) to 5 (drugs whose risk is similar for younger and older patients) [1]. To simplify the description

of the results we summarized the drugs listed by PRISCUS into the four categories of analgetics, cardiovascular medication, psychiatric medication and anticholinergics. For these categories the prevalence and associated weighted risk according to PRISCUS were determined, in addition to information on single drugs.

### 2.3. Risk assessment of medication with regard to interactions

Interactions between drugs were identified via the AiD clinic system which has been developed by the Heidelberg University Medical Centre [16] and is in widespread use. The AiD system is based on the scientifically available information on drug interactions and regularly updated. As the number of potential interactions was large but mostly encountered in very few patients of our cohort, we restricted the analysis to combinations of a certain frequency. In a first step all medications prescribed within the cohort were grouped into different substance classes to facilitate the search for interactions. In a second step we selected all drugs with at least 50 prescriptions. For the selected drugs scientific literature was reviewed to identify drugs known for their potential of drug-drug interactions. This approach had to be chosen as the AiD system is designed to evaluate potential interactions between specific drugs, not merely categories of drugs. In the next step, those combinations were identified which were indicated by the literature and occurred in at least 10 patients at visit 1. Finally, we decided to focus on the interactions defined as potentially clinically relevant (marked orange) or clinically serious (marked red) in AiD. Those indicated as not clinically relevant were omitted.

This approach led to nine unwanted interactions and one wanted interaction. It should be noted that we did not include inhaled respiratory medications since their systemic effects and potential for interactions are low compared to oral medications, provided the application (e.g. inhalation of glucocorticosteroids) is performed in the proper way. The set of interactions identified in the present study is shown in Table 1.

### 2.4. Data analysis

The results are given as counts and percentages for the different categories of medications and interactions. The presentation is mostly descriptive, and we performed statistical comparisons, e.g. between GOLD grades and groups, only in few instances as the case numbers were often very low.

## 3. Results

### 3.1. Study population

Details on the study cohort have been previously published [8]. At visit 1 there were 1122 (41%) women and 1619 (59%) men, the mean ( $\pm$  SD) age being 65.1 ( $\pm$  8.6) years, and mean ( $\pm$  SD) FEV<sub>1</sub> 56.9  $\pm$  21.2% predicted [10]. In accordance with the mean age, 55% of patients (n = 1508) were at least 65 years old, thus the evaluation according to PRISCUS was reasonably feasible; these patients showed a mean ( $\pm$  SD) age of 71  $\pm$  4.6 years (611 women, 897 men). The distribution across spirometric GOLD grades 1 to 4 was n = 206/962/874/249 patients, corresponding to 8/35/32/9% of the total study cohort. Accordingly, 450 patients (16.4%) had the diagnosis/symptoms of COPD without showing the grades 1 to 4 (uncategorized COPD). Patients of grades 1 to 4 were categorized into the GOLD (2017) groups ABCD based on symptoms (COPD Assessment Test, CAT) and exacerbations [11]. The distribution of ABCD groups was n = 184/672/104/1322 corresponding to 7/25/4/48%.

At visit 3 n = 2053 patients (839 women) were still in the study, and their distribution of GOLD grades 1–4 was 151/730/643/197 corresponding to 17/36/31/10%, with the remaining 332 patients (16.2%) uncategorized.

**Table 1**  
Drug interactions analysed in the COPD cohort.

Drug	Interacting drug	Type of interaction	Unwanted Effect
Diuretics (Torasemide, Furosemide)	Cardiac glycosides (Digoxin, Digoxin)	Increased risk for glycoside intoxication due to pharmacodynamically induced potassium loss by diuretics and narrow therapeutic range of cardiac glycosides	Dizziness, sickness and cardiac arrhythmias even to the point of life-threatening ventricular fibrillation [17]
	Glucocorticoids (Prednisolone)	Risk of hypokalaemia due to additive pharmacodynamically effect of increased potassium excretion	Drowsiness, weakness or nausea [18]
Statins (esp. Simvastatin due to CYP3A4/5 regulation)	Calcium channel blockers (Diltiazem, Verapamil)	Pharmacokinetic inhibition of simvastatin CYP3A4/5 metabolism	Higher risk of myopathy and rhabdomyolysis [19] [20], due to increased simvastatin plasma levels
Theophylline	Allopurinol	High dosage of allopurinol may result in theophylline over dosage due to a reduced theophylline metabolism having a narrow therapeutic range	Dizziness, sickness, tachycardia or convulsions [21]
ACE inhibitors (Ramipril, Enalapril, Lisinopril and its combinations)	Calcium channel blockers (Verapamil)	Pharmacokinetically reduced theophylline metabolism (CYP3A4)	Possible theophylline over dosage [22]
	Potassium-sparing-diuretics (Spiroolactone)	Pharmacodynamically additive effect of hyperkalaemia	Paraesthesia, drop of blood pressure or even cardiac arrest [23]
Beta-blockers (Bisoprolol, Nebivolol and Metoprolol)	Cardiac glycosides (Digoxin, Digoxin)	Pharmacodynamic synergism	Increased bradycardia and hypotension [24]
Proton pump inhibitors (Pantoprazole)	Platelet aggregation inhibitors (Clopidogrel)	Pharmacokinetic interaction (CYP2C19) interfering with activation of platelet aggregation inhibitors	Anticoagulation possibly less effective (less distinctive than for omeprazole) [25]
Calcium channel blockers (Verapamil)	Cardiac glycosides (Digoxin)	Increased risk for digoxin intoxication via inhibition of glycoside metabolism (CYP3A4)	Dizziness, sickness, cardiac arrhythmias [26]
Drug	Interacting drug	Type of interaction	Wanted effect
Diuretics (Torasemide, Furosemide, HCT and their combinations)	ACE-inhibitors	Pharmacodynamic synergism	Used for antihypertensive therapy, over dosage poses risk of hypotension

### 3.2. Number of medications

Table 2 shows the number of medications in terms of median values and quartiles. In the different groups the median number of drugs was at least 5, therefore the potential of drug interactions was given, especially as respiratory medication mostly accounted for less than one half of the medication. The results for visit 3 were similar (data not shown). Please note that rescue medication, such as short-acting beta-2-agonists, was not counted as it was not intended to be taken regularly.

### 3.3. Risk assessment of single drugs according to PRISCUS

All patients were included irrespective of their COPD classification but the analysis was restricted to patients aged at least 65 years. There were 1508 of these patients in visit 1 and 1266 in visit 3. The pattern of drugs identified as potentially problematic by PRISCUS only slightly differed between the two visits. The number of patients with any relevant medication of the PRISCUS list in visit 1 was 153 (10.2%), in visit 3 it was 138 (10.9%). For the sake of clarity Fig. 1 shows only medications taken by more than five patients at visit 1. Results for visit 3 were similar.

Seventeen medications were identified at visit 1 in this manner. Fig. 1 also shows the risk score attributed to each medication by

PRISCUS, whereby 1 indicates a high age-specific risk and higher scores indicate decreasing age-specific risk. Scores did not exceed 2.44. It can be seen that most drugs were estimated to be only potentially inadequate for elderly patients and no patient of risk score 1 was identified (minimum 1.35). Among the 17 potentially problematic medications of the PRISCUS list that were taken by more than 5 patients, the four groups of analgetics, cardiovascular medication, psychiatric medication and anticholinergics comprised 2, 4, 10, and 1 medications, respectively. The corresponding percentages of potentially problematic medications according to the PRISCUS list at visit 1 are illustrated in Fig. 2. The analysis was performed separately for patients 65–70 years and for patients older than 70 years in order to reveal, whether the number of potentially problematic drugs depended on age. These cut-off values were chosen, as PRISCUS applies to patients of age  $\geq 65$  years and 71 years was the average age with in the sub-population relevant for PRISCUS.

The average risk scores were in the range of 2.2–2.3 for the groups of analgetics, cardiovascular medication and anticholinergics, and about 2.1 for the psychiatric medication.

### 3.4. Drug interactions according to AiD criteria

Among the potential interactions resulting from the drugs taken,

**Table 2**  
Number of medications taken per patient in different groups at visit 1. "n.c." (not categorized) denotes patients who did not fulfil the spirometric criterion for GOLD 1–4 but reported a diagnosis of COPD with or w/o symptoms of COPD. The table shows the total number of medications, that of respiratory medications except oral corticosteroids, that of respiratory medications including oral corticosteroids, and that of non-respiratory medications except oral corticosteroids. Oral corticosteroids were listed in two separate categories since they may be administered for respiratory and non-respiratory diseases.

Visit 1		GOLD 1–4 (n = 2291) and GOLD uncategorized (n = 450)				
		n.c. (n = 450)	1 (n = 206)	2 (n = 962)	3 (n = 874)	4 (n = 249)
Median (quartiles)	All medication groups	5 (3; 8)	5 (3; 8)	6 (4; 8)	7 (5; 9)	7 (5; 10)
	Respiratory medication including oral glucocorticosteroids	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	3 (3; 4)	4 (3; 4)
	Respiratory medication excluding oral glucocorticosteroids	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	3 (3; 4)
	Non-respiratory medication	4 (2; 6)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (1; 6)	4 (1; 5)

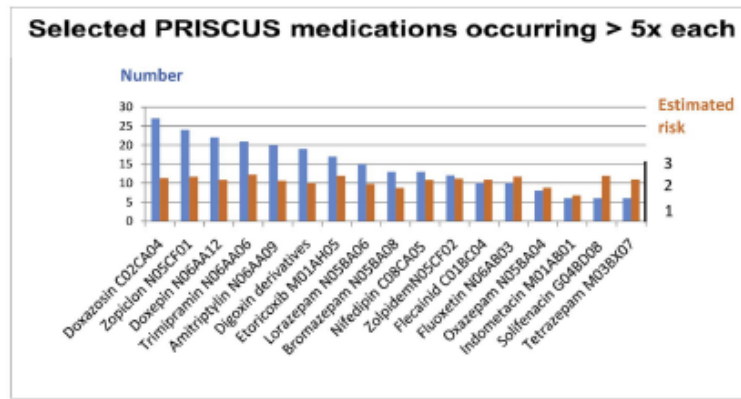


Fig. 1. Selection of potentially problematic medications according to PRISCUS list (with ATC-code) taken by > 5 patients at visit 1.

only nine potentially adverse and one potentially beneficial interaction with patient numbers of at least 10 at visit 1 were identified (see chapter 2.3 and Table 1). When considering all patients irrespective of their COPD classification, the numbers and percentages given in Table 3 were observed. It can be seen that the total number (sum) of unwanted interactions was higher than the number of wanted interactions. Moreover, the contributions from serious unwanted effects (marked red) were lower than those of potentially adverse effects (marked orange). The results for visit 1 and 3 were very similar, and visit 1 data of the patients who dropped out at visit 3 were also similar to the total visit 1 data. Therefore the findings were stable over time.

Analogous data limited to patients of GOLD grades 1 to 4 are displayed in Table 4. Again the results for visits 1 and 3 were comparable and similar to the data shown in Table 3. To elucidate a potential relationship to COPD severity, especially exacerbations, we moreover stratified the GOLD 1 to 4 patients according to the combined GOLD groups A+B (low exacerbations) and C+D (high exacerbations). The results are shown in Table 5. There was a tendency towards higher percentages of unwanted interactions in GOLD C+D compared to A+B, as underlined by the significant difference regarding the combination of diuretics and glucocorticoids ( $p < 0.001$ ). This probably reflected a

more severe disease in these patients which was associated with more medication. On the other hand, patients of the GOLD C+D group also showed significantly ( $p < 0.001$ ) more wanted interactions than those of the A+B group.

In order to estimate the potential bias from the fact that we had decided to analyse only those combinations in detail, which had occurred at least 10 times at visit 1, the combinations omitted from this analysis were evaluated in a summary form. When considering all additional combinations that could be identified from the medication actually taken by the patients, it was found that these combinations occurred in much lower numbers than those shown in Tables 3–5. Additional combinations referred, e.g., to diverse interactions with anticonvulsants (total number 9) and antidiabetics (total number 8) and were of low frequency compared to the other analysed interactions.

#### 4. Discussion

Our data indicate that in a large cohort of COPD patients about 10% of patients were treated with drugs that could be problematic due to the advanced age of these patients. Similarly, about 8–10% of patients were treated with drugs that might have unwanted and wanted drug

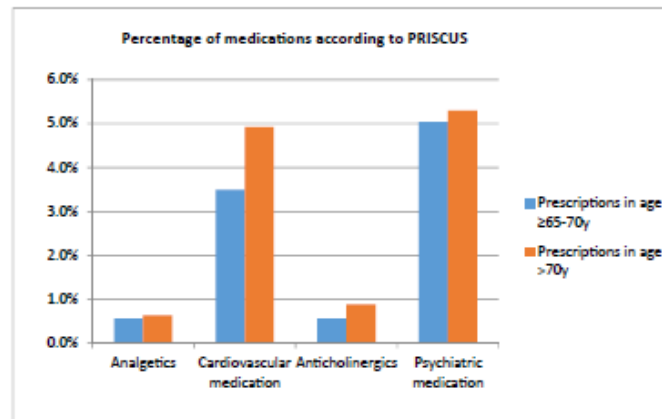


Fig. 2. Distribution of potentially problematic medications according to PRISCUS categories for visit 1 in terms of percentages of patients aged ≥ 65–70 years and patients aged > 70 years in whom the categories applied.

Table 3

Numbers and percentages of patients in different interaction categories as defined by the AID system for visits 1 and 3, as well as for the patients attending visit 1 but not visit 3 (drop-out). The analysis included all patients regardless of the GOLD grade. The colours indicate the scoring according to AID. Orange: potentially clinically relevant, red: clinically serious.

	Combinations of medication	Number of combined prescriptions V1	Number of combined prescriptions V3	Number of combined prescriptions in drop-out patients between V1 and V3
Unwanted	Number of patients	2741	2053	688
	Diuretics + Cardiac Glycosides	29 (1.1%)	18 (0.9%)	10 (1.5%)
	Diuretics + Glucocorticoids	59 (2.2%)	47 (2.3%)	28 (4.1%)
	Statins + Calcium Channel Blockers	44 (1.6%)	31 (1.5%)	12 (1.7%)
	Theophylline + Allopurinol	33 (1.2%)	21 (1.0%)	10 (1.5%)
	ACE-inhibitors + Potassium-Sparing-Diuretics	41 (1.5%)	30 (1.5%)	15 (2.2%)
	PPis + Platelet Aggregation Inhibitors	26 (1.0%)	22 (1.1%)	8 (1.2%)
	Theophylline + Calcium Channel Blockers	15 (0.5%)	8 (0.4%)	5 (0.7%)
	Calcium Channel Blockers + Cardiac Glycosides	15 (0.5%)	6 (0.3%)	6 (0.9%)
	Beta-blockers + Cardiac Glycosides	27 (1.0%)	18 (0.9%)	7 (1.0%)
	Diuretics + ACE-inhibitors	219 (8.0%)	140 (6.8%)	79 (11.5%)

interactions. The median numbers of medications across different degrees of COPD severity were at least 5. The respiratory medication contributed about one half or less to these numbers, while the median numbers of non-respiratory medication showed values of at least 3. Rescue medication, such as short-acting beta-2-agonists, was not included in the medication count as it is not intended to be taken on a regular basis. The high number of medications suggested a significant potential for drug interactions. Those of the greatest interest comprised nine categories of adverse, unwanted responses and one category of positive, wanted interactions. We did not include inhaled respiratory drugs in the analysis of interactions since their systemic effects and interaction potential are low compared to oral medications, at least if the application is done properly (e.g. inhalation of steroids). For PRISCUS as well as most interactions the results were very similar when comparing two study visits separated by about 1.5 years.

Patients with COPD are often of advanced age, which is known to be a risk factor per se with regard to certain drugs. To estimate the risk we used the PRISCUS list of potentially inappropriate medications (PIM) in the elderly which is long established and in widespread use for this purpose. Among all COPD patients older than 65 years, about 10% had

medications that could be problematic but for all of these the risk attributed by PRISCUS was only intermediate or low. We grouped the potentially problematic drugs identified in our study into four major categories. Among these, “psychiatric” medications were most frequent but it should be noted that we defined this category very broad and included sleep-inducing drugs of all kind.

The percentage of potentially inappropriate medications was stable between visits 1 and 3. Their prescription level seemed to be low compared to other cohorts not specifically addressing COPD patients. In the primary care setting previous studies reported PIM prescription rates for the elderly ranging between 22.5 and 28.4% [27], [28]. Voigt et al. found in their study for a cohort of general practitioners' patients in the region of Dresden, Germany, that 23.9% of patients (mean age 76 years) had at least one prescription of medication of the PRISCUS list [29]. Moreover, Tommelein et al. estimated an overall PIM prevalence of 22.6% in their systematic review of community-dwelling older people across Europe [30]. The reasons for the differences compared to our COPD cohort are not known. As we evaluated all drugs listed by PRISCUS it is unlikely that we inadvertently restricted the scope of relevant medication compared to other studies. Possibly the chronic,

Table 4

Numbers and percentages of patients in different interaction categories as defined by the AID system for visits 1 and 3. The table refers only to patients categorized into GOLD grades 1–4 (compare with Table 3). The colours indicate the scoring according to AID. Orange: potentially clinically relevant, red: clinically serious.

	Combinations of medication	Number of combined prescriptions V1	Number of combined prescriptions V3
Unwanted	Number of patients (GOLD 1–4)	2291	1721
	Diuretics + Cardiac Glycosides	26 (1.1%)	10 (0.6%)
	Diuretics + Glucocorticoids	48 (2.1%)	35 (2.0%)
	Statins + Calcium Channel Blockers	38 (1.7%)	28 (1.6%)
	Theophylline + Allopurinol	30 (1.3%)	19 (1.1%)
	ACE-inhibitors + Potassium-Sparing-Diuretics	35 (1.5%)	23 (1.3%)
	PPis + Platelet Aggregation Inhibitors	19 (0.8%)	19 (1.1%)
	Theophylline + Calcium Channel Blockers	14 (0.6%)	7 (0.4%)
	Calcium Channel Blockers + Cardiac Glycosides	14 (0.6%)	6 (0.3%)
	Beta-blockers + Cardiac Glycosides	24 (1.0%)	9 (0.5%)
Diuretics + ACE-inhibitors	190 (8.3%)	109 (6.3%)	



Table 5

Numbers and percentages of patients in different interaction categories as defined by the AiD system for visits 1 and 3. The table refers only to patients categorized into GOLD grades 1–4 (compare with Table 4). Additionally, the patients have been stratified for their exacerbation risk according to GOLD ABCD (A + B low risk, C + D high risk). The colours indicate the scoring according to AiD. Orange: potentially clinically relevant, red: clinically serious.

	Combinations of medication	Number of combined prescriptions V1		Number of combined prescriptions V3	
		A+B	C+D	A+B	C+D
	Number of patients (GOLD 1-4)	2291		1721	
		1454	827	1207	506
Unwanted	Number of patients (ABCD)				
	Diuretics + Cardiac Glycosides	12 (0.8%)	14 (1.7%)	7 (0.6%)	3 (0.6%)
	Diuretics + Glucocorticoids	13 (0.9%)	35 (4.2%)	18 (1.5%)	17 (3.4%)
	Statins + Calcium Channel Blockers	20 (1.4%)	18 (2.2%)	21 (1.7%)	7 (1.4%)
	Theophylline + Allopurinol	21 (1.4%)	9 (1.1%)	14 (1.2%)	5 (1.0%)
	ACE-Inhibitors + Potassium-Sparing-Diuretics	30 (2.1%)	15 (1.8%)	12 (1.0%)	11 (2.2%)
	PPis + Platelet Aggregation Inhibitors	9 (0.6%)	10 (1.2%)	9 (0.7%)	10 (2.0%)
	Theophylline + Calcium Channel Blockers	9 (0.6%)	5 (0.6%)	3 (0.2%)	4 (0.8%)
	Calcium Channel Blockers + Cardiac Glycosides	10 (0.7%)	4 (0.5%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)
	Beta-blockers + Cardiac Glycosides	11 (0.8%)	13 (1.6%)	5 (0.4%)	4 (0.8%)
	Diuretics + ACE-Inhibitors	32 (2.3%)	38 (4.6%)	25 (2.0%)	33 (6.5%)

often significantly symptomatic disease COPD is associated with a closer monitoring of patients by their physicians which might increase the removal of potentially adverse medication.

To evaluate the risk of interactions between drugs, we employed the AiD clinic system. This system has the advantage that it is in widespread clinical use and not only a scientific tool known to experts. Using this system we found total percentages of about 8–10% of patients showing either one of nine potentially adverse interactions, or one beneficial interaction. In view of the high number of medications taken, both respiratory and non-respiratory, one might have expected a higher number of problematic combinations. One might argue that our analysis was based on a restricted set of interactions among all possible combinations, since we evaluated only combinations occurring in at least 10 patients. On the other hand, for most of the remaining combinations the numbers were extremely low, and their total sum was low compared to those explicitly shown in the tables. One of the potential interactions below a frequency of 10 was that between platelet activation inhibitors and PPIs ( $n = 6$ ). Such numbers however did not markedly change the overall count of interactions. In order to follow defined selection criteria we considered it justified to present only interactions with numbers of at least 10.

The total number of interactions was similar to data obtained in general, non-respiratory cohorts [31], indicating low percentages for single interactions and total numbers of wanted and unwanted interactions that were comparable to those observed in our study. The low frequency of unwanted interactions may be favoured by the physicians' awareness of potential problems. On the other hand, the frequency of beneficial (wanted) interactions was about as high as the total frequency of (potentially) adverse interactions; it might well be that the physicians are also aware of these benefits. The findings regarding potential interactions were essentially reproduced at a follow-up study visit about 1.5 years later. The only difference appeared to occur in the wanted interactions in patients with high exacerbation rates and possibly reflected a differential loss of patients in this category.

The COSYCONET cohort has been set up as a follow-up study of patients with COPD, with special emphasis on comorbidities and their interplay with the lung disease. The characteristics of patients in COSYCONET are similar to those reported for other large COPD cohorts. Despite this, it is unclear to which extent the present observations can be generalized to clinical practice. On the one hand, patients participating in COSYCONET may be under more close supervision by their physicians, which could reduce the frequency of medication-related

problems. On the other hand, COSYCONET comprises not only patients with mild disease but also a significant proportion of patients of GOLD grades 3 and 4. These patients showed particularly high numbers of drugs and therefore an increased likelihood for potential drug-related problems.

Noteworthy enough, our findings were not markedly altered when including patients who did not show a ratio of forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) to forced vital capacity (FVC) of less than 0.7 as required for the definition of COPD by the GOLD consortium [11]. Despite this, all of these patients had a diagnosis of COPD and most of them showed symptoms of chronic bronchitis, in accordance with the former COPD category GOLD 0 [32]. Their medication was not markedly different from that observed in COPD of grades 1 and 2.

As our results were obtained within a study cohort, a natural limitation of our analysis is that we do not have information to which extent our findings apply to the total population of COPD patients, either in Germany or in other countries. This remains true in spite of the very broad inclusion criteria of COSYCONET. The strength of our study is that patients were well characterized by standardized procedures and that medication was assessed in detail, which ensured a high quality compared to other sources often used in studies, such as insurance file data. Moreover, the findings were essentially reproduced in a follow-up visit about 1.5 years later.

## 5. Conclusion

The present findings indicate that in a large cohort of COPD patients with multiple comorbidities the proportion of patients with potentially problematic medication due to either advanced age or unwanted drug interactions was about 10% each. Wanted drug interactions were found in about 8% of patients. Across all stages of disease, at least 50% of patients took 5 or more drugs. Against this background we consider the proportion of potentially severe interactions as relatively low. Most of the interactions involved cardiovascular medication, in line with the high prevalence of corresponding comorbidities in the COSYCONET cohort [8]. The novel data provided by our study could be valuable for comparison with other COPD cohorts, other disease cohorts and the general population.

## Funding

This work was supported by BMBF Competence Network Asthma and COPD (ASCONET) and performed in collaboration with the German Center for Lung Research (DZL). The project is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) with grant number 01 GI 0881; moreover it is funded by unrestricted grants from AstraZeneca GmbH, Bayer Schering Pharma AG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Chiesi GmbH, GlaxoSmithKline, Grifols Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mundipharma GmbH, Novartis Deutschland GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG for patient investigations and laboratory measurements.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.011>.

## References

- [1] S. Hög, S. Schmiedl, P.A. Thümann, Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list, *Dtsch. Arzteblatt. Int.* 107 (31–32) (2010) 543–551.
- [2] U. Thiem, Potenziell inadäquate Medikation, *Internist* 53 (9) (2012) 1125–1130.
- [3] I. Gasco, Drug interactions—principles, examples and clinical consequences, *Dtsch. Arzteblatt. Int.* 109 (33–34) (2012) 546–556.
- [4] K.F. Rabe, et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176 (8)

- (2007) 532–555.
- [5] Dolce, J.J., et al., Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *CHEST*. 99(4): p. 837–841.
  - [6] J.J. Sutherland, et al., Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS One* 10 (3) (2015) e0118991.
  - [7] N. Siegmund-Schultze, Polypharmakotherapie im Alter: weniger Medikamente sind oft mehr. *Dtsch. Arzteblatt. Int.* 109 (March 2, 2012).
  - [8] A. Karch, et al., The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir. Med.* 114 (2016) 27–37.
  - [9] T. Luch, et al., Systematic analysis of self-reported comorbidities in large cohort studies – a novel stepwise approach by evaluation of medication. *PLoS One* 11 (10) (2016) e0163408.
  - [10] P.H. Quanjer, et al., Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 40 (6) (2012) 1324–1343.
  - [11] C.F. Vogelmeier, et al., Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Respiology* 22 (3) (2017) 575–601.
  - [12] S. Holt, S. Schmiedl, P. Thürmann, PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen, (2011) BMBF-Fördernummer 01ET0721 [http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste\\_PRISCUS-TP3\\_2011.pdf](http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf) (2011, 2014).
  - [13] M.H. Beers, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch. Intern. Med.* 157 (14) (1997) 1531–1536.
  - [14] P.J. McLeod, et al., Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ (Can. Med. Assoc. J.)* 156 (3) (1997) 385–391.
  - [15] M.-L. Laroche, J.-P. Charney, L. Meffe, Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63 (8) (2007) 725–731.
  - [16] J. Kalschmidt, W. Haefeli, Essentielle Charakteristika eines Arzneimittel-Informationssystems am Beispiel der Eigenentwicklung ADKlinik des Universitätsklinikums Heidelberg, Telemedizinlicher Deutschland, Medizin Forum AG, Bad Nauheim, 2008.
  - [17] M.-T. Wang, et al., Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin–diuretic interactions: a population-based study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 70 (2) (2010) 258–267.
  - [18] P. Widmer, et al., Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49 (1) (1995) 31–36.
  - [19] Y.-C. Wang, et al., Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: a nationwide population-based study. *Medicine* 95 (2) (2016) e0487.
  - [20] O. Mouna, et al., The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 67 (3) (2000) 267–274.
  - [21] J.H.G. Jonkman, Therapeutic consequences of drug interactions with theophylline pharmacokinetics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78 (4) (1986) 736–742.
  - [22] J.E. Nielsen-Kudsk, I.S. Buhl, A.C. Johannessen, Venipainil-induced inhibition of theophylline elimination in healthy humans. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 66 (2) (1990) 101–103.
  - [23] S. Abbas, et al., Risk of hyperkalemia and combined use of apixinolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population- and insurance-based cohort. *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 24 (4) (2015) 406–413.
  - [24] A.U. Khand, et al., Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (11) (2003) 1944–1951.
  - [25] T. Caloner, et al., Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (33) (2009) 1149–1153.
  - [26] W.J. Ellison, C.V.S. Ram, Calcium channel blockers. *J. Clin. Hypertens.* 13 (9) (2011) 687–689.
  - [27] T. Fiss, et al., Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 28 (2) (2013) 173–181.
  - [28] T. Zimmermann, et al., Potentially inappropriate medication in elderly primary care patients: a retrospective, longitudinal analysis. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (7) (2013) 941–949.
  - [29] K. Voigt, et al., Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Fam. Pract.* 17 (1) (2016) 93.
  - [30] E. Tommelen, et al., Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71 (12) (2015) 1415–1427.
  - [31] L.R. Turner, et al., Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 25 (4) (2008) 343.
  - [32] R.A. Pauwels, et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: national heart, lung, and blood institute and world health organization global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD): executive summary. *Respir. Care* 46 (8) (2001) 798.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Vogelmeier, C.F., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report*. *Respirology*, 2017. **22**(3): p. 575-601.
2. Karch, A., et al., *The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline*. *Respiratory Medicine*, 2016. **114**: p. 27-37.
3. Holt, S., S. Schmiedl, and P. Thürmann, *PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen*. BMBF-Fördernummer 01ET0721 [http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste\\_PRISCUS-TP3\\_2011.pdf](http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf) (2001 2014), 2011.
4. Voigt, K., et al., *Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients?* *BMC Family Practice*, 2016. **17**(1): p. 93.
5. Tulner, L.R., et al., *Drug-Drug Interactions in a Geriatric Outpatient Cohort: Prevalence and Relevance*. *Drugs & Aging*, 2008. **25**(4): p. 343.
6. Lucke, T., et al., *Systematic Analysis of Self-Reported Comorbidities in Large Cohort Studies – A Novel Stepwise Approach by Evaluation of Medication*. *PLoS ONE*, 2016. **11**(10): p. e0163408.
7. Graf, J., et al., *Medical Treatment of COPD: An Analysis of Guideline-Adherent Prescribing in a Large National Cohort (COSYCONET)*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2018. **115**(37).
8. Graf, J., et al., *Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD*. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2018. **49**: p. 123-129.

### **III. Danksagung**

Ich widme diese Dissertation meiner Mama, als Dank für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe zu jeder Zeit. Außerdem meinem Bruder, der selbst dann an mich glaubt, wenn ich es nicht tue, und wir ein großartiges Team sind.

Und natürlich auch Michi, auf den ich immer zählen kann.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak, an dessen Institut die hier vorliegende Arbeit durchgeführt werden konnte und der gleich zu Anfang mein Interesse an dem „Randfach“ Arbeitsmedizin geweckt hat, denn die interessantesten Dinge passieren immer an den Rändern.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn PD Dr. Rudolf A. Jörres, der mich mit unermüdlichem Engagement und Zuversicht durch diese Arbeit begleitet und zu jeder Zeit unterstützt hat. Ich hätte mir wahrlich keine bessere Betreuung vorstellen können.