

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institutsleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Wilm

Studie zur Feststellung der Prävalenz der  
Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)  
bei Rauchern ab 40 Jahren in der Hausarztpraxis am Beispiel  
von Lehrarztpraxen des Instituts für Allgemeinmedizin  
der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Christian Michael Gingter  
2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.            Herr Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf  
                  Dekan

Referent:     Herr Univ.-Prof. Dr. Heinz-Harald Abholz

Korreferent: Herr Prof. Dr. Christian Ohmann

*Meiner Frau Steffi, ohne deren unermüdliche  
Unterstützung und Verständnis ich diese Arbeit  
nicht hätte fertigstellen können  
und meinen Eltern, die mir das Medizinstudium  
und den langen Weg dorthin ermöglicht haben.*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

**Gingter C., Wilm S., Abholz H.H.:** Is COPD a rare disease? Prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in Germany.  
*Family Practice*, 2009; 26: 3-9.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Prävalenz der COPD unter Rauchern stellt sich nach Studienlage unterschiedlich dar: Raten von 13,1% bis 92,1% werden berichtet. Die Hausarztpraxis stellt einen guten, wenig verzerrungsbedrohten Studienort für die Durchführung von Prävalenzstudien dar. 24 Studien zur Prävalenz der COPD unter Rauchern wurden im Zeitraum von 1986 bis Ende Dezember 2011 an Orten durchgeführt, die in entwickelten, westlichen Ländern den Bedingungen hausärztlicher Praxen bzw. allgemeinmedizinisch orientierter Primärversorgungszentren entsprachen. Für Deutschland gibt es dazu keine entsprechende Studie. Die gefundenen Studien zeigen aber überwiegend erhebliche Verzerrungen auf Basis von Patienten-Selbstselektion bei der Teilnahme, studienablauf-bedingter Selektion, sowie nicht üblicher Kriterien zur Diagnosestellung einer COPD.

**Zielsetzung:** Feststellung der Prävalenz der COPD bei Rauchern ab dem 40. Lebensjahr in deutschen allgemeinmedizinischen Praxen und unter maximal erreichbarer Verzerrungsfreiheit im Sinne einer Minimierung der Selektion der untersuchten Kollektive.

**Methoden:** 28 von 34 eingeladenen Hausarztpraxen im Großraum Düsseldorf nahmen an einer für die Patienten nicht angekündigten zweitägigen Studie teil. Dazu wurden alle die Praxis aufsuchenden Raucher, die 40 Jahre oder älter waren, zur Teilnahme aufgerufen. Es wurde von zwei geschulten Studienleitern eine Spirometrie und eine Peak-Flow-Messung durchgeführt, sowie ein Symptomfragebogen (Symptomfrageteil des Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) vorgelegt und die Rauchgewohnheiten abgefragt. Die Spirometrie wurde nach Referenzwerten der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS) durchgeführt und COPD nach Empfehlungen der für 2005 geltenden Leitlinie der Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD) diagnostiziert. Bei Nachweis einer Obstruktion – definiert als  $FEV1/FVC < 70\%$  – wurde eine Reversibilitätsprüfung durch Bronchospasmyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Von 5020 Patienten, die die Praxen an insgesamt 58 Tagen aufsuchten waren 3157 Patienten über 40 Jahre alt. An zwei – den Patienten nicht angekündigten – Tagen wurde die Untersuchung durchgeführt. 538 Patienten waren über 40 Jahre alt und Raucher bzw. Exraucher. Es willigten 437 Patienten zur Teilnahme ein, fünf mussten aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen werden. Bei 398 der untersuchten 432 Patienten war bis zum Studienzeitpunkt weder Asthma noch COPD diagnostiziert worden. Unter diesen wurde bei 15 Patienten eine COPD neu diagnostiziert. Bei weiteren 15 Patienten unter denen 34 mit bekanntem Asthma oder COPD, war eine COPD bereits im Vorfeld bekannt. Die Prävalenzrate der COPD bezogen auf die an der Studie teilgenommene Gesamtpopulation betrug damit 6,9%. Alle neu entdeckten COPD-Patienten befanden sich in Stadium I und II – und damit war auch nur ein kleiner Anteil (je nach Symptomen 50% oder weniger) über den SGRQ allein zu identifizieren. Hingegen wies auch der Peak-Expiratory-Flow bei 96,3% der COPD-Patienten auf eine Obstruktion hin. Zu den bislang 19 bekannten Asthmatikern kamen 10 neu diagnostizierte Fälle hinzu, was einer Prävalenz von 6,7% entspricht.

**Schlussfolgerung:** Die in der vorliegenden Studie gemessene niedrige COPD-Prävalenz differiert deutlich von fast allen anderen Studien, die unter hausarztpraxisähnlichen Bedingungen in westlichen Ländern in der Vergangenheit durchgeführt wurden. Verzerrungen – die in diesen Studien fast durchgehend erheblich waren – sind in der vorliegenden Studie weitgehend vermieden worden: insbesondere keine Vorankündigung der Untersuchung bei den Patienten, keine Selektion von Patienten durch die Studiendurchführenden. So konnte eine hohe Teilnehmerrate (81,2%) erreicht und bei allen Teilnehmern eine Spirometrie durchgeführt werden. Die COPD ist eine von der Zahl relevante Erkrankung, sie hat aber eine deutlich niedrigere Prävalenz als in der Literatur meist unterstellt. Dies wird auch verständlich, weil in Deutschland der andere ätiologisch bedeutende Faktor, die Luftverschmutzung, seit Mitte der 1960iger Jahre nur noch deutlich gering ausgeprägt vorhanden ist.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	Alter in Jahren
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>bek.</b>	bekannt
<b>BGS</b>	Bundes-Gesundheitssurvey
<b>BOLD</b>	Burden of Obstructive Lung Disease
<b>BTS</b>	British Thoracic Society
<b>BTPS</b>	body temperature ambient barometric pressure and saturated with vapour
<b>Bzw.</b>	beziehungsweise
<b>bzgl.</b>	bezüglich
<b>ca.</b>	circa
<b>CB</b>	Chronische Bronchitis
<b>COAD</b>	Chronic obstructive airways disease
<b>COB</b>	Chronisch Obstruktive Bronchitis
<b>COLD</b>	Chronic obstructive lung disease
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary disease
<b>CO2</b>	Kohlenstoffdioxid
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>DLCO</b>	Messung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
<b>DUTCH</b>	Leitlinie für niederländische Hausärzte
<b>ECSC</b>	European Coal and Steel Community
<b>ECRH-Questionnaire</b>	European Community Respiratory Health Questionnaire
<b>EGKS</b>	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
<b>EGKS93</b>	Richtlinien aus 1993 der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>Etc.</b>	et cetera
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>EVC</b>	expiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>f.</b>	für
<b>FB</b>	Fragebogen
<b>FEV1</b>	Forcierte Einsekundenkapazität in Liter
<b>FEVC</b>	Forcierte expiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>FEV1/FVC</b>	Relative forcierte Einsekundenkapazität in %
<b>FEV1/VC</b>	Relative Einsekundenkapazität in %
<b>FRESCO</b>	From Respiratory Symptoms to COPD
<b>FIVC</b>	forcierte inspiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>F(E)VC</b>	forcierte (expiratorische) Vitalkapazität in Liter
<b>Ggf.</b>	gegebenenfalls

<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>GP</b>	General Practitioner
<b>H</b>	Height – Körpergröße in Meter
<b>IGV</b>	intrathorakales Gasvolumen
<b>IVC</b>	inspiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>J</b>	Jahre
<b>k.A.</b>	keine Angabe
<b>Kap.</b>	Kapitel
<b>KH</b>	Krankenhaus
<b>L</b>	Liter
<b>L · s<sup>-1</sup></b>	Liter pro Sekunde
<b>LFQ</b>	Lung-Function-Questionnaire
<b>LLN</b>	lower limit of normal
<b>LuFu</b>	Lungenfunktion(smessung)
<b>m</b>	männlich
<b>m</b>	Meter (Größe)
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MAGIC</b>	Manchester Airways Group Identifying COPD
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>Mo.</b>	Monat/e
<b>MRC</b>	Medical Research Council
<b>MTA</b>	Medizinisch Technische Assistentin
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl der Patienten
<b>NHANES III</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NHLBI</b>	National Heart, Lung and Blood Institute
<b>NICE</b>	National Institute of Clinical Excellence
<b>NL</b>	Niederlande
<b>NRW</b>	Nordrhein-Westfalen
<b>NVL</b>	Nationale Versorgungsleitlinie
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>o.g.</b>	oben genannt
<b>Pat.</b>	Patienten
<b>PEF</b>	Peak Expiratory Flow, Spitzenfluss in Liter/Sekunde
<b>PIF</b>	maximaler inspiratorischer Fluss in Liter/Sekunde
<b>PHCC</b>	Primary Health Care Centers
<b>p.y.</b>	Pack Years
<b>RV</b>	Residualvolumen in Liter
<b>s.</b>	siehe
<b>SAW</b>	Standardabweichung
<b>SD</b>	Standardabweichung

<b>Sek.</b>	Sekunde
<b>SEPAR</b>	Leitlinie der Spanischen Gesellschaft für Pulmonologie und Thoraxchirurgie
<b>SGRQ</b>	St. George's Respiratory Questionnaire
<b>Spirom.</b>	Spirometrie
<b>usw.</b>	und so weiter
<b>u.U.</b>	unter Umständen
<b>v.</b>	vom
<b>V. a.</b>	Verdacht auf
<b>VC</b>	Inspiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>VC MAX</b>	maximale inspiratorische Vitalkapazität in Liter
<b>Vgl.</b>	vergleiche
<b>v.S.</b>	vom Sollwert
<b>w</b>	weiblich
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WYCAP</b>	Wythenshawe Community Asthma Project
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>Zig.</b>	Zigaretten

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>1.1 Einführung</b>	1
<b>1.2 Zielsetzung und Fragestellung der Studie</b>	2
<b>2. Hintergrundinformationen zum Thema der Arbeit</b>	4
<b>2.1 Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>	4
2.1.1 Die Entwicklung der Definition des Lungenemphysem	4
2.1.2 Die Entwicklung der Definition der chronischen Bronchitis	5
2.1.3 Die Entwicklung der Definition der COPD	5
<b>2.2 Die Ätiologie der COPD</b>	6
<b>2.3 Leitlinien zur Diagnostizierung der COPD</b>	7
2.3.1 Die in der vorliegenden Studie verwendete Leitlinie	8
2.3.2 Leitlinien zur Diagnostizierung der COPD im Vergleich	9
<b>2.4 FEV1/FVC &lt; 70% führt zu Fehleinschätzungen in der COPD-Prävalenz bei Älteren und Jüngeren</b>	14
<b>2.5 Die Diagnostik der COPD</b>	15
2.5.1 Die Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie	16
2.5.2 Die Lungenfunktionsmessung mittels Peak-Flow-Meter	17
2.5.3 Der Bodyplethysmograph	18
<b>2.6 Die Entwicklung der Lungenfunktion mit zunehmendem Alter</b>	18
<b>3. Literaturübersicht</b>	20
<b>3.1 Literaturrecherche</b>	20
3.1.1 Einschlusskriterien für die Aufführung von Studien in der Literaturübersicht	20
3.1.2 Ausschlusskriterien für Studien in der Literaturübersicht	21
3.1.3 Festlegung der Suchbegriffe	21
3.1.4 Literatursuche	22
<b>3.2 Studien zur Prävalenz der COPD in Allgemeinarztpraxen</b>	23
3.2.1 Studien mit stark ausgeprägtem Bias	24
3.2.2 Studie mit mittelgradigem Bias	44
3.2.3 Studien mit geringem Bias	45
<b>3.3 Fazit</b>	53
<b>4. Methode</b>	54
<b>4.1 Praxen</b>	54
4.1.1 Einschlusskriterien für die Praxen	54
4.1.2 Gewinnung der Praxen zur Teilnahme	54
<b>4.2 Patienten und Ethikvotum</b>	57
4.2.1 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patienten	57

4.2.2	Ausschlusskriterien für die Patienten	57
4.2.3	Begründete Überlegungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten	57
4.2.3.1	<i>Bereits an Lungenerkrankungen leidende Patienten</i>	57
4.2.3.2	<i>Die Festlegung auf die Mindestzeitdauer des Tabakkonsums bzw. des -verzichtes</i>	58
4.2.4	Gewinnung der Patienten zur Teilnahme sowie Maßnahmen gegen eine Selbstselektion der Patienten	58
4.2.5	Ethik	59
<b>4.3</b>	<b>Der Ablauf der Studientage in den Praxen</b>	59
4.3.1	Zeitlicher Ablauf der Studie	59
4.3.2	Die Patientenregistrierung	61
4.3.3	Die Patientenanamnese und Patientenfragebogen	64
4.3.4	Lungenfunktionsmessung mittels Spirometer	67
4.3.4.1	<i>Schulung in der Anwendung des Spirometers</i>	67
4.3.4.2	<i>Der in der Studie eingesetzte Spirometer</i>	67
4.3.5	Bronchospasmyse	68
4.3.6	Peak-Flow-Meter	69
4.3.6.1	<i>Messung mit dem Peak-Flow-Meter</i>	69
4.3.6.2	<i>Problematik in der Verwendung des Peak-Flow-Meters</i>	69
<b>4.4</b>	<b>Die erfassten Lungenfunktionswerte</b>	70
4.4.1	Die Vitalkapazität (VC bzw. FVC)	70
4.4.2	Die Einsekundenkapazität (FEV1)	71
4.4.3	Die relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC) bzw. (FEV1/FVC)	71
4.4.4	Der Peak-Expiratory-Flow (PEF)	71
<b>4.5</b>	<b>Die Datenerfassung und –speicherung</b>	72

---

## 5. Ergebnisse 74

<b>5.1</b>	<b>Teilnehmende Praxen</b>	74
<b>5.2</b>	<b>Teilnehmende Patienten</b>	75
<b>5.3</b>	<b>Spirometrie-Ergebnisse</b>	77
<b>5.4</b>	<b>Die Prävalenz der COPD</b>	77
<b>5.5</b>	<b>Symptomatik der Patienten mit COPD</b>	78
<b>5.6</b>	<b>Die Prävalenz des Asthma bronchiale</b>	80
<b>5.7</b>	<b>Die Symptomatik der Patienten mit Asthma bronchiale</b>	80
<b>5.8</b>	<b>Die Messung mit dem Peak-Flow-Meter</b>	82
<b>5.9</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	84

---

## 6. Exkurs – Bevölkerungsstudien zur COPD-Prävalenz 85

<b>6.1</b>	<b>Die BOLD-Initiative als zeitgleich veröffentlichte Multicenter-Studie</b>	85
<b>6.2</b>	<b>Die Meta-Analyse von Halbert et al. (2006)</b>	89
<b>6.3</b>	<b>Fazit</b>	92

---

7.1	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Studien aus dem der Hausarztpraxis ähnlichen Umfeld, die geringe oder keine ersichtlichen Bias aufweisen.....	93
7.2	Stärken und Schwächen der eigenen Studie .....	97
7.3	Reflektion über eine Kritik an der eigenen Studie (Publikation 2009) .....	100
7.4	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit exemplarischen Bevölkerungsstudien ....	101
7.4.1	Vergleich der BOLD-Populationsstudie mit der <i>eigenen Studie</i> .....	101
7.4.2	Vergleich der Spirometrie-Studien aus der Meta-Analyse von Halbert et al. (2006) mit der <i>eigenen Studie</i> .....	102
7.5	Fazit .....	103

## 8. Literaturverzeichnis

---

### Anhang

**Anmerkung:**

In der gesamten Arbeit wird der Einfachheit halber und wegen der besseren Lesbarkeit auf die Nennung beider Geschlechter verzichtet und nur die männliche Form benutzt, es sind jedoch stets beide Geschlechter gemeint.

### **1. Einleitung**

#### **1.1 Einführung**

Die COPD stellte 1990 noch die weltweit sechsthäufigste Todesursache dar und es wird prognostiziert, dass sie bis 2020 direkt nach der koronaren Herzerkrankung und nach zerebrovaskulären Erkrankungen auf Platz drei der weltweiten Todesursachenstatistik vorrücken wird (Murray und Lopez 1997). Für Deutschland gab das statistische Bundesamt 2002 bekannt, dass die COPD in der Todesursachenstatistik den 7. Platz einnimmt (Nationale Versorgungsleitlinie 2012). Die volkswirtschaftliche Belastung ist beträchtlich: In Deutschland belaufen sich die jährlichen direkten Kosten für das Management von COPD - bestehend aus Zahlungen für Arzneimittel, stationäre Behandlung und ärztliche Leistungen - auf etwa 4,5 Milliarden Euro. Die indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Pflegekosten schlagen mit ungefähr 3,94 Milliarden Euro zu Buche (Vogelmeier 2003).

Die Prävalenz der COPD in Deutschland ist nicht genau bekannt (Nationale Versorgungsleitlinie 2006), laut Expertenmeinung wird die weltweite Prävalenz auf 0.8% geschätzt (Murray et al. 1996 für WHO). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in dieser WHO-Schätzung Kinder und Erwachsene bis 40 Jahre einbezogen und nur die symptomatischen COPD-Fälle bedacht wurden, COPD aber insbesondere ein Problem bei der Alterspopulation über 40 Jahren darstellt und mittels Spirometrie diagnostiziert werden kann, lange bevor sich Symptome entwickelt haben (Halbert et al. 2003).

Das Rauchen von Zigaretten gilt als wichtigster Krankheitsauslöser (Viegi 2001; Doll et al. 1994), immerhin 80-90 % der COPD-Patienten sind Raucher (Roche et al. 2004) und das möglichst frühzeitige Aufgeben des Rauchens gilt als einzig effektive Intervention, um die Entwicklung von COPD anzuhalten oder zu verhindern (Anthonisen 1997). In Deutschland zählten sich im Jahr 2009 nach den Ergebnissen des Mikrozensus 26% der Bevölkerung über 15 Jahren zu den aktiven Rauchern. 54% gaben an, noch nie geraucht zu haben und 20% waren ehemalige Raucher; somit liegt der Anteil der Nichtraucher bei 74% (Statistisches Bundesamt 2010). Dem gegenüber stehen die Daten, die innerhalb des Bundesgesundheits-Surveys im Auftrag des Robert-Koch-Instituts gewonnen wurden, nach dem im Alter von 25 bis 74 Jahren 37,6% der deutschen Männer und 28,2% der Frauen rauchen würden (Völzke et al. 2006).

Während vor gut 30 Jahren die Prävalenz der COPD bei Rauchern mit 15-20 % veranschlagt wurde (Fletcher et al. 1976), gehen heutige Studien von Prävalenzen unter Rauchern zwischen 13,1% (Dales et al. 2006) und 92,1% (Piperno et al. 2005) aus.

Das bereits erwähnte späte Auftreten von Symptomen wird als Grund dafür gesehen, dass die COPD eine in der täglichen Praxis unterdiagnostizierte Erkrankung sei. Dies in Verbindung mit dem schleichend progredienten Verlauf der Erkrankung vermindere die Aufmerksamkeit der Patienten, aber auch der Ärzte gegenüber ersten Krankheitszeichen.

Schließlich würden der allmorgendliche Raucherhusten und die Abnahme an Belastungstoleranz in täglichen Aktivitäten als „normale“ Erscheinungen bei Patienten mit langjähriger Raucherkarriere angesehen. Hinzukomme, dass nur wenige Patienten mit spürbaren Symptomen diese auch ihrem behandelnden Arzt mitteilten (van Schayck und Chavannes 2003).

Den europäischen Ärzten wird vorgeworfen, die Spirometrie als Diagnostikum der Wahl nicht flächendeckend einzusetzen (Voelkel 2000), was dabei insbesondere den Hausärzten unterstellt wird, die meist den ersten Kontakt zwischen Arzt und Patient bilden.

### **1.2 Zielsetzung und Fragestellung der Studie**

Die sehr unterschiedlichen Zahlen der Prävalenz, der Vorwurf der Unterdiagnostizierung und die scheinbar zunehmende Bedrohung durch die COPD in der Todesursachenstatistik führen zu der Frage, ob in der hausärztlichen Praxis, dem besagten Knotenpunkt für die medizinische Grundversorgung der deutschen Bevölkerung, diese Erkrankung bereits in der Risikogruppe der Raucher über 40 Lebensjahren tatsächlich übersehen wird. Schließlich wäre es in der Durchführung einfach, bei Patienten bereits nach der Erstanamnese, in der sie angeben, Raucher zu sein, die Lungenfunktion mittels Spirometrie zu überprüfen, so wie es von der GOLD, einer weltweiten Initiative zur besseren Versorgung von COPD, gefordert wird (Pauwels et al. für GOLD 2001).

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen für die hier vorgelegte Studie:

1. Wie hoch ist die tatsächliche Prävalenz der COPD bei rauchenden bzw. jüngst rauchentwöhnten Patienten ab dem 40. Lebensjahr in deutschen allgemeinmedizinischen Praxen im Großraum Düsseldorf und umliegenden ländlichen Praxen?
2. Welcher Anteil der Patienten mit durch die Spirometrie erfasster COPD war dem Hausarzt bereits bekannt? Ist eine Unterdiagnostizierung zu verzeichnen?
3. Welche Prävalenzstudien aus dem hausärztlichen und diesem ähnlichen Bereich existieren bereits, wie sind sie methodisch durchgeführt und zu welchen Prävalenzen kommen diese?

Abweichend vom üblichen Vorgehen in einer Dissertation wird der bewertende Literaturüberblick (Kapitel 3) vor die eigene Arbeit gestellt, weil dieser dem Leser verdeutlichen soll, warum eine solche Studie notwendig erschien und warum sie methodisch so durchgeführt wurde wie es ab Kapitel 4 (Methode) beschrieben wird.

## **2. Hintergrundinformationen zum Thema der Arbeit**

### **2.1 Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

Die Definition der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) war und ist über Jahrzehnte einem stetigen Wandel unterlegen und es wurden unterschiedliche Theorien für deren Entstehung diskutiert. Somit erscheint eine kurze Übersicht über die wichtigsten Entwicklungsstationen des Begriffes „COPD“ an dieser Stelle als sinnvoll. Noch bevor es den Begriff der „COPD“ gab, wurden die Bezeichnungen „chronische Bronchitis“ und „Emphysem“ nahezu austauschbar für ähnliche Krankheitsbilder verwendet (Fletcher et al. 1976). So vermutete man Anfang der 1950er Jahre in Großbritannien zwar bei jedem Patienten mit schwerer persistierender Atemwegsobstruktion ein Emphysem, dennoch wurde diese Obstruktion auf fortgeschrittene chronische Bronchitis, oft ohne einen Bezug zu einem Emphysem zurückgeführt (Postgraduate Medical School 1951). Zur gleichen Zeit wurden – genau gegensätzlich – in den USA solch schwere Obstruktionen als Emphysem beschrieben, ohne einen Bezug zur chronischen Bronchitis zu sehen (Fletcher et al. 1976).

#### **2.1.1 Die Entwicklung der Definition des Lungenemphysems**

1827 beschrieb Laënnec als erster die Symptome und physikalischen Merkmale des Lungenemphysems, nachdem er acht Jahre zuvor bereits das Stethoskop erfunden hatte, mit dem die Lungenauskultation erfolgen konnte (Laënnec 1827). Als Ursache wurden über 130 Jahre später Ischaemie und Kapillardestruktion dargestellt, infolge derer die Alveolarwände geschädigt werden (Liebow 1959). Im selben Jahr schlugen die Mitarbeiter des „Ciba Guest Symposium“ verschiedene Definitionen vor, die eine Unterscheidung der Krankheitsbilder „chronische Bronchitis“ und „Emphysem“ ermöglichen sollten. Das Emphysem wurde nach anatomischen Gesichtspunkten beschrieben als „eine Überblähung des Lungengewebes mit Gewebedestruktion hinter den terminalen Bronchiolen (Ciba Guest Symposium 1959)“. Die WHO akzeptierte diese anatomische Definition zwei Jahre später (WHO 1961).

Die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ formulierte 2001: „Das Lungenemphysem ist charakterisiert durch Zerstörung und permanente Vergrößer-

ung der Alveolen. Die Lungenelastizität geht schrittweise verloren, verursacht Atemschwierigkeiten und einen verschlechterten Gasaustausch aufgrund geschädigten Gewebes (Pauwels et al. für GOLD 2001)“.

### 2.1.2 Die Entwicklung der Definition der chronischen Bronchitis

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde die chronische Bronchitis als „schwerwiegende und versehrende Erkrankung“ beschrieben (Badham 1808).

Im Gegensatz zum anatomisch beschriebenen Bild des Emphysems, sollte die chronische Bronchitis durch klinische Symptome in Form chronischen Auswurfes definiert werden (Scadding 1952). Asthma wurde davon abgegrenzt und wurde auf funktioneller Basis mit der Reversibilität einer Atemwegsobstruktion beschrieben (Ciba Guest Symposium 1959). 1965 wurde versucht, zwischen verschiedenen Ausprägungen einer chronischen Bronchitis zu unterscheiden und diese in 3 Stadien einzuteilen: „einfach“, „mukopurulent“ und „obstruktiv“ (Medical Research Council’s Committee 1965).

Heute unterscheidet man eine chronische nicht-obstruktive von einer chronischen obstruktiven Bronchitis.

Generell wird nun von einer chronischen Bronchitis ausgegangen, wenn bei einem Patienten in zwei aufeinander folgenden Jahren während mindestens drei aufeinander folgender Monate pro Jahr Husten und Auswurf bestanden (ATS 1962; GOLD 2011). Eine chronisch obstruktive Bronchitis ist darüber hinaus durch eine permanente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet, aber nicht immer mit Auswurf verbunden (Worth et al. 2002).

### 2.1.3 Die Entwicklung der Definition der COPD

1959 wurden Asthma, das Emphysem und chronische Bronchitis unter dem Oberbegriff der „chronic non-specific lung diseases“ zusammengefasst. Dieser Ausdruck hätte jedoch eine Unterscheidung zwischen den Krankheiten verhindert und so wurden durch den Terminus „generalized obstructive lung disease“ die irreversiblen Atemwegsobstruktionen beschrieben, die auf ein Emphysem und chronische Bronchitis zurückzuführen waren (Ciba Guest Symposium 1959). Dieser Begriff der „generalisierten obstruktiven Lungenerkrankung“ sei kurz darauf in den USA dem Ausdruck „chronic obstructive pulmona-

ry, lung or airways disease“, also „COPD“, „COLD“ oder „COAD“ gewichen (Fletcher et al. 1976).

In den 1970er Jahren konnte die Definition der COPD zusammengefasst werden als Mischung aus chronischer Bronchitis und Emphysem, vergesellschaftet mit Rauchen und charakterisiert durch Husten und Dyspnoe, sowie vorzeitige Krankheit und Mortalität (Petty 2002).

In der Leitlinie der GOLD aus 2005 wird die COPD als Diagnose losgelöst von der chronischen Bronchitis und dem Lungenemphysem betrachtet: „ Viele frühere Definitionen der COPD haben die Begriffe «Emphysem» und «chronische Bronchitis» hervorgehoben und werden in dieser Leitlinie nicht länger in die Definition der COPD eingeschlossen. Das Emphysem (...) ist ein pathologischer Begriff, der oft (aber unkorrekt) klinisch benutzt wird und nur eine von verschiedenen strukturellen Abnormalitäten beschreibt, welche bei Patienten mit COPD vorhanden ist. Die chronische Bronchitis oder das Vorhandensein von Husten und Auswurf für mindestens drei Monate in jedem von zwei aufeinanderfolgenden Jahren bleibt ein klinischer und epidemiologisch gebräuchlicher Begriff. Dies reflektiert nicht den Haupteinfluss der Atemflussbegrenzung auf die Morbidität und Mortalität bei COPD-Patienten. Es ist auch ebenfalls wichtig festzustellen, dass Husten und Auswurf der Entwicklung von Obstruktion vorausgehen. Andererseits entwickeln einige Patienten eine signifikante Atemflussbegrenzung ohne chronischen Husten und Auswurf (GOLD 2005).“

### **2.2 Die Ätiologie der COPD**

Die Risikofaktoren für das Erkranken an COPD kann man in zwei Kategorien aufteilen: endogene und exogene Faktoren. Zu den endogenen zählen Alter, Geschlecht, genetische Faktoren etc. und zu den exogenen Faktoren Tabakrauch, Luftverschmutzung, Arbeitsplatzbelastung mit Gasen oder Stäuben etc. (GOLD 2005).

Weiterhin gilt das Rauchen als hauptsächlicher Risikofaktor, immerhin 80% - 90% der COPD-Patienten sind Raucher (Roche und Huchon 2004, Fletcher et al. 1976).

In Deutschland raucht etwa jeder dritte Erwachsene (Lampert und Burger 2004) und während der Anteil rauchender deutscher Männer in den letzten 20 Jahren etwas sank, stieg der Anteil rauchender Frauen kontinuierlich an (Helmert und Buitkamp 2004; Lampert und Burger 2004).

Je höher der Bildungsstand, desto geringer ist die Prävalenz des Rauchens (Härtel et al. 1993). Die aktuelle Prävalenz des Rauchens in der deutschen Erwachsenenbevölkerung wird unterschiedlich angegeben: Im Alter von 25 bis 74 Jahren beträgt sie nach einer durch das Robert-Koch-Institut initiierten Studie 37,6% bei Männern und 28,2% bei Frauen (Völzke et al. 2006). Nach Ergebnissen des Mikrozensus seien 26% der Bevölkerung über 15 Jahren zu den aktiven Rauchern zu zählen. 54% gaben an, noch nie geraucht zu haben und 20% waren ehemalige Raucher; somit liegt der Anteil der Nichtraucher bei 74% (Statistisches Bundesamt 2010).

### 2.3 Leitlinien zur Diagnostizierung der COPD

Bereits 1975 und erweitert 1979 erschien einer der frühesten klinischen Leitfäden, verfasst durch die „National Science Foundation“ (Hodgkin et al. 1975 und 1979), die zur weltweiten Verbreitung gedacht war. Er reflektiert den Zeitgeist, sowohl was das wissenschaftliche Verständnis von COPD, als auch die Herangehensweise an die Patientenversorgung betrifft. So hat sich seitdem zwar das meiste in der medikamentösen Therapie verändert, aber viele angesprochene Modalitäten und Konzepte sind in den heutigen Leitlinien wiederzufinden: Es wird die primäre Rolle, die der Spirometrie in der Diagnosestellung zukommt, betont und die multidisziplinäre Herangehensweise an die Feststellung und Therapie der Erkrankung hervorgehoben. Auch die Patientenschulung, das Aufgeben des Rauchens und Impfungen zur Exazerbationsprophylaxe werden thematisiert (Pierson 2006).

In den 1980er und 1990er Jahren gab es eine regelrechte Inflation an Texten dazu: Nahezu in jedem westlichen Land wurden durch Forschungsgruppen und Fachgesellschaften Bemühungen angestellt, Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der COPD zu erstellen. Sie sollten einerseits der wachsenden Bedeutung der Erkrankung Rechnung tragen, zum anderen aber auch eine Vereinheitlichung der Diagnosestellung und Therapie ermöglichen und somit eine Hilfe für eine möglichst große Zahl an Ärzten darstellen. Auch sollte durch sie jeweils eine eindeutige Definition des Krankheitsbildes geliefert werden, was zu deutlichen Unterschieden führte. Was es bis dahin noch nicht gab, war der Versuch einer Schweregradeinteilung der Erkrankung, anhand der sowohl eine therapeutische, als auch eine prognostische Aussage ermöglicht werden sollte. Die bedeutendsten Leitlinien stammten von der „American Thoracic Society (ATS 1987 und ATS 1995)“, von der

„British Thoracic Society (BTS 1997)“- ab 2004 ersetzt durch das „National Institute of Clinical Excellence (NICE 2004)“-, von der „European Respiratory Society (Siafakas et al. 1995)“ und schließlich von der Arbeitsgemeinschaft des „National Heart, Lung And Blood Institute (NHLBI)“ in Kooperation mit der „World Health Organization (WHO)“, zusammengeslossen zur „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ (Pauwels et al. 2001 für GOLD), die seitdem häufige Updates erfahren hat.

In der vorliegenden Studie wurden die Kriterien zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD nach der überarbeiteten Leitlinie der GOLD aus 2005 (GOLD 2005) zugrunde gelegt.

Die 2006er „Nationale Versorgungsleitlinie“ der „Deutschen Atemwegsliga“ und anderer Dachverbände (NVL 2006), soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, weil hier versucht wurde, eine multidisziplinäre Übersicht für das Management der Erkrankung für hiesige Ärzte zu entwickeln.

### 2.3.1 Die in der vorliegenden Studie verwendete Leitlinie

In der vorliegenden Studie wurde die von GOLD 2005 festgelegte COPD-Schweregradeinteilung angewendet (Tabelle 2.1) , bis auf die Ausnahme, dass der Schweregrad „0“ beim eigenen Patientenkollektiv nicht berücksichtigt wurde, da sich die Prävalenz dieser Studie ausschließlich auf die Hochrisikogruppe von Rauchern über 40 Lebensjahren bezieht und der Schweregrad „0“ keine Therapiekonsequenz bedeuten würde. Schweregrad „0“ ist so zu verstehen, dass es Ärzte sensibilisieren sollte, vorhandene Symptome (wie Husten, Auswurf, Dyspnoe usw.) ernst zu nehmen und auf eine Obstruktion zu untersuchen - Raucher über 40 Jahren stellen aber an sich schon eine Gruppe mit erhöhtem Risiko dar und sollten somit auch eher nach Atemwegserkrankungen untersucht werden. Im nach Durchführung der Studie erschienenen „Update“ der GOLD-Leitlinien (GOLD 2011) fand der Schweregrad „0“ bereits keine Erwähnung mehr, die Stadien GOLD 1 - 4 blieben jedoch erhalten. Diese Schweregradeinteilungen beziehen sich auf Spirometrie-Ergebnisse nach durchgeführter Bronchospasmolyse. Von einer COPD wird demnach ausgegangen, wenn die relative Einsekundenkapazität unter 70% ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) liegt. Nachteil dieser Vereinfachung sei jedoch die Unterschätzung der COPD bei jüngeren und Überdiagnostizierung der Erkrankung bei älteren Patienten (u.a. ATS 1991).

## 2. Hintergrundinformationen zum Thema der Arbeit

**Tabelle 2.1: Klassifikation der Schweregrade von COPD (GOLD 2005), Spirometriegergebnisse** jeweils nach Bronchospasmodolyse.

Stadien	Merkmale
0: Risiko zu erkranken	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normale Spirometrie,</li><li>• chronische Symptome (Husten, Auswurf)</li></ul>
1: milde COPD	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li>• <math>FEV_1 \geq 80\%</math> vom Soll</li><li>• Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf)</li></ul>
2: moderate COPD	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li>• <math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> vom Soll</li><li>• Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf)</li></ul>
3: schwere COPD	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li>• <math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> vom Soll</li><li>• Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf)</li></ul>
4: sehr schwere COPD	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li>• <math>30\% &lt; FEV_1</math> vom Soll oder <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> mit chronischem Atemwegsdefekt</li></ul>

### **Legende zu Tabelle 2.1**

FEV<sub>1</sub>/FVC: forcierte relative Einsekundenkapazität

FEV<sub>1</sub>: forcierte Einsekundenkapazität

### **2.3.2 Leitlinien zur Diagnostizierung der COPD im Vergleich**

Die in den jeweiligen Leitlinien angegebenen Definitionen, besonders jedoch die Grenzwerte in der Lungenfunktionsdiagnostik zur Schweregradeinteilung, unterschieden sich erheblich (Tabelle 2.2). Dies allein führte, innerhalb der Untersuchungen zur Prävalenz von COPD, zu deutlich unterschiedlichen Prävalenzdaten in früheren Studien und damit zu einer erschwerten Vergleichbarkeit untereinander (Viegi et al. 2001; Halbert et al. 2003). So variierten die Prävalenzdaten des dritten „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)“ (Mannino et al. 2000), je nach als Maßstab eingesetzter Leitlinie, um mehr als 200% (Celli et al. 2003). Hinzu kam, dass keine der früheren Leitlinien die Grenzwerte auf solche Lungenfunktionswerte bezog, die nach einer Applikation eines Bronchospasmodolytikums gemessen wurden.

Dieser Bronchospasmodolysetest wird bereits in der 2001er GOLD-Leitlinie gefordert: Patienten, die eine verminderte relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) aufweisen,

erhalten ein Betasympathomimetikum. 15 Minuten später wird ihre Lungenfunktion erneut geprüft. Hat sich die absolute FEV1 um mindestens 12% bzw. um 200ml vom Ausgangswert verbessert, so gilt die Obstruktion als reversibel und somit als Asthma. Andernfalls handelt es sich um eine chronische irreversible Obstruktion im Sinne der COPD. Ohne diesen Test würden Asthmatiker als COPD-Patienten eingestuft und dies verfälscht in entsprechend vorgehenden Studien auch die gefundenen COPD-Prävalenzen. Dennoch ist nicht zu vernachlässigen, dass das Krankheitsbild mancher COPD-Patienten zusätzlich asthmatische Anteile aufweist, die sich nach Gabe eines Bronchodilatators bessern. Dadurch ist es in solchen Fällen schwer, zwischen den beiden Erkrankungen zu unterscheiden (Snider 2003).

Die Verbesserung von FEV1 oder FVC spiele für die Diagnosestellung, die Differentialdiagnose Asthma bronchiale oder in der Prognose für das Ansprechen auf eine Langzeitbehandlung inzwischen keine Rolle mehr (GOLD 2005 und 2011).

COPD wurde durch die „ATS“-Leitlinie beschrieben als „Krankheitszustand, der charakterisiert ist durch Atemwegsobstruktion infolge einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems. Die Obstruktion schreitet fort und kann durch Hyperreagibilität der Atemwege begleitet und partiell reversibel sein (American Thoracic Society 1995).“ Diese amerikanische Leitlinie liefert keine mit einer Atemwegsobstruktion korrelierende Untergrenze für die FEV1/FVC (relative forcierte Einsekundenkapazität). Sie verweist jedoch auf eine frühere Publikation (American Thoracic Society 1991), die es als problematisch ansieht, eine fest vorgeschriebene Untergrenze für die FEV1/FVC zu ziehen, welche zu einer Überdiagnostizierung von Lungenerkrankungen mit zunehmendem Alter und bei Rauchern führen würde. Zudem würde dieser fest vorgegebene Wert auch bei beispielsweise Athleten, deren FVC-Werte (forcierte Vitalkapazität) vergleichsweise größer sind als die der FEV1, eine nur scheinbar schlechte relative Einsekundenkapazität vorspiegeln. Eine statistisch annehmbare Annäherung sei es deshalb, wenn zur Festlegung eines unteren Grenzwertes für jede spirometrische Messung – somit auch FEV1/FVC - die untersten 5% einer Referenzpopulation als unter dem unteren Grenzwert des Normalwertes liegend definiert würden, dies wird als „LLN – Lower Limit of Normal“ bezeichnet. Das LLN impliziere eine 5% falsch positive Missklassifikation, dies sei aber ein Wert, der akzeptabel erscheine (ATS 1991).

Die europäische „ERS“ formulierte im gleichen Jahr: „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist charakterisiert durch verminderte maximale Geschwindigkeit bei der Ausatmung und reduzierte langsam forcierte Ausatmung. Dieser Zustand ändert sich nicht wesentlich über mehrere Monate. Die Atemwegsobstruktion schreitet fort und ist irreversibel. Sie ist auf variierende Kombinationen von Atemwegserkrankungen und Lungenemphysem zurückzuführen (Siafakas et al. 1995).“ Die Atemwegsobstruktion wurde von dieser Leitlinie definiert als  $FEV1/VC < 88\%$  des Sollwertes für Männer und  $FEV1/VC < 89\%$  des Sollwertes für Frauen. Hier wurde die Vitalkapazität (VC) bevorzugt, aber auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) als Möglichkeit genannt. Es wird keine Bronchospasmolyse für die anhand des FEV1-Wertes bestimmte Schweregradeinteilung verlangt, jedoch wird eine Verbesserung der FEV1 um 10% des Ausgangswertes nach 10 Tagen der Applikation eines Kortikosteorids als „Ansprechen“ der Therapie angesehen.

Die „American Thoracic Society“ und die „European Respiratory Society“ gaben 2004 gemeinsam eine neue Leitlinie für die Diagnostizierung der COPD heraus, in der sie sich der GOLD-Leitlinie völlig angeschlossen (American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force 2004). Die Atemwegsobstruktion wurde danach - wie bei GOLD - definiert als  $FEV1/FVC < 70\%$  nach Bronchospasmolyse. In der 2005 durch die ATS und die ERS gemeinsam veröffentlichten „Standardization of Lung function testing“ (Pellegrino et al. 2005) wurde aber zur Festlegung eines unteren Grenzwertes für jede spirometrische Messung - somit auch FEV1/FVC - das „Lower Limit of Normal (LLN)“ empfohlen, wonach die untersten 5% einer Referenzpopulation als unter dem unteren Grenzwert des Normalwertes liegend definiert würden. Dies bezieht sich auf eine frühere und o.g. Veröffentlichung der ATS (ATS 1991).

Die britische „BTS“ beschrieb COPD 1997 als „Oberbegriff für viele vormals verwendete klinische Diagnosen, die nun als unterschiedliche Aspekte des gleichen Problems angesehen werden. Zu den erwähnten klinischen Diagnosen wurden die chronische Bronchitis, das Emphysem, die „chronic obstructive airways disease“ und die „chronic airflow limitation“, sowie einige Fälle chronischen Asthmas gezählt. COPD sei „eine chronische, langsam fortschreitende Erkrankung, charakterisiert durch Atemwegsobstruktion mit  $FEV1 < 80\%$  des Sollwertes und  $FEV1/VC < 70\%$ , die sich über mehrere Monate nicht wesentlich ändere. Die Beeinträchtigung der Lungenfunktion sei weitestgehend fixiert, aber

teilweise reversibel durch Therapie mit Bronchodilatoren.“ (British Thoracic Society 1997). Die Schweregradeinteilung erfolgte anhand der FEV<sub>1</sub>-Werte ohne Bronchospasmolyse.

Seit 2004 verweist die „British Thoracic Society“ auf die Leitlinie des „National Institute of Clinical Excellence (NICE)“. Es dient nicht mehr FEV<sub>1</sub>/VC, sondern FEV<sub>1</sub>/FVC<70% zur Definition der Obstruktion, jedoch weiterhin in Verbindung mit FEV<sub>1</sub><80% des Sollwertes und ohne vorherige Bronchospasmolyse (National Institute for Clinical Excellence 2004).

Die „World Health Organization“ beschritt zusammen mit dem amerikanischen „National Heart Lung and Blood Institute“, zusammengeslossen zur „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“, 2001 einen neuen Weg der Definition dieser Erkrankung: Sie richteten sich nach evidenzbasierten Erkenntnissen und führen eine nahezu jährliche Aktualisierung durch. Ihre Formulierung der Diagnosefindung lautet: „Die Diagnose wird mittels Spirometrie gestellt. Die Kombination von FEV<sub>1</sub><80% vom Sollwert und FEV<sub>1</sub>/FVC<70% nach Bronchospasmolyse begründet eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist. Die Obstruktion nimmt normalerweise zu und ist mit einer anormalen Entzündungsreaktion der Lungen auf schädigende Stäube oder Gase assoziiert“ (Pauwels et al. 2001). Auch 2011 hält GOLD an dieser Definition weiterhin fest.

Die deutsche „Nationale Versorgungsleitlinie“ übernahm die Schweregradeinteilung und die Definition der COPD von GOLD, beschreibt aber Obstruktion mit der relativen Einsekundenkapazität unter Berechnung mit der inspiratorischen, anstelle der forcierten Vitalkapazität als FEV<sub>1</sub>/VC<70% (NVL 2006).

**Tabelle 2.2: Die Unterschiede in der Schweregradeinteilung**

Leitlinie	Jahr	Grad 0 = Risiko für COPD	Grad 1 (v. Sollwert)	Grad 2 (v. Sollwert)	Grad 3 (v. Sollwert)	Grad 4 (v. Sollwert)
ATS	1995	-----	FEV1 > 50%	FEV1 35-49%	FEV1 < 35%	-----
BTS <sup>1)</sup>	1997	-----	FEV1 60-79%	FEV1 40-59%	FEV1 < 40%	-----
ERS <sup>2)</sup>	1995	-----	FEV1 > 70%	FEV1 50-69%	FEV1 < 50%	-----
<b>GOLD<sup>3),4)</sup></b>	<b>2001 2005</b>	<b>Normale LuFu 6)</b>	<b>FEV1 &gt; 80%</b>	<b>FEV1 50-79%</b>	<b>FEV1 30-49%</b>	<b>FEV1 &lt; 30%</b>
<b>GOLD<sup>3),4)</sup></b>	<b>2011</b>	-----	<b>FEV1 &gt; 80%</b>	<b>FEV1 50-79%</b>	<b>FEV1 30-49%</b>	<b>FEV1 &lt; 30%</b>
<b>ATS/ ERS<sup>3),4),5)</sup></b>	<b>2004</b>	<b>Normale LuFu 6)</b>	<b>FEV1 &gt; 80%</b>	<b>FEV1 50-79%</b>	<b>FEV1 30-49%</b>	<b>FEV1 &lt; 30%</b>
<b>NICE<sup>3)</sup></b>	<b>2004</b>	-----	<b>FEV1 50-80%</b>	<b>FEV1 30-49%</b>	<b>FEV1 &lt; 30%</b>	-----
<b>NVL<sup>1),4)</sup></b>	<b>2007</b>	<b>Normale LuFu 6)</b>	<b>FEV1 &gt; 80%</b>	<b>FEV1 50-79%</b>	<b>FEV1 30-49%</b>	<b>FEV1 &lt; 30%</b>

**Legende zu Tabelle 2.2:**

**ATS:** American Thoracic Society

**BTS:** British Thoracic Society

**ERS:** European Respiratory Society

**GOLD:** Global Initiative for Chronic obstructive Pulmonary Diseases

**NICE:** National Institute of Clinical Excellence

**NVL:** Nationale Versorgungsleitlinie

1) mit FEV1/VC<70%

2) Männer mit FEV1/FVC<88%, Frauen mit FEV1/FVC<89%

3) mit FEV1/FVC<70%

4) nach Bronchospasmyse

5) Seit 2005 nicht mehr FEV1/FVC<70%, sondern 5% des LLN (s. Kapitel 2.3.2)

6) Normale Lungenfunktion (LuFu), aber Risikofaktoren wie Rauchen oder Atemwegssymptome wie Husten, Dyspnoe, Auswurf

### **2.4 FEV1/FVC < 70% führt zu Fehleinschätzungen in der COPD-Prävalenz bei Älteren und Jüngeren**

Zur Vereinfachung der Diagnosestellung und Schaffung simpler Screening-Bedingungen wurde durch die GOLD die vereinheitlichte fixe Einsekundenkapazität FEV1/FVC<70% nach Bronchospasmolyse als Diagnostikkriterium der COPD geschaffen (Pauwels et al. 2001). Während FEV1 und FVC jeweils nach Alter, Größe und Gewicht spezifiziert werden – im Falle der vorliegenden Studie nach den Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (Quanjer et al. für EGKS 1993) – kann ein überdurchschnittlich guter Wert für die FVC bei der der Norm entsprechenden FEV1 zu einer „künstlich schlechten“ relativen Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) führen. Daraus resultiert bei älteren Patienten, bei denen natürlicherweise eine Abnahme der FEV1 zu verzeichnen ist, eine Überdiagnostizierung der COPD (Hardie et al. 2002). Andererseits wurde eine COPD-Unterdiagnostizierung bei jüngeren Menschen, vor allem bei jungen Frauen beobachtet (Cerveri et al. 2008). Bei Männern über 40 und Frauen über 50 Jahren führt die „starre“ FEV1/FVC<70% ebenfalls zu einer Überdiagnostizierung (Pellegrino et al. 2005). Um dieser Verzerrung der Lungenfunktionsergebnisse Rechnung zu tragen, setzten die European Respiratory Society und die American Thoracic Society 2005 in der Standardisierung von Lungenfunktionsmessungen das „Lower Limit of Normal (LLN)“, als unteren Grenzwert für alle Lungenfunktionswerte – somit auch für FEV1/FVC (Pellegrino et al. 2005).

Bereits 1991 wurde es als problematisch angesehen, eine fest vorgeschriebene Untergrenze für die FEV1/FVC zu ziehen. Eine statistisch annehmbare Annäherung sei es deshalb, wenn zur Festlegung eines unteren Grenzwertes, LLN, für jede spirometrische Messung – somit auch FEV1/FVC - die untersten 5% einer Referenzpopulation als unter dem unteren Grenzwert des Normalwertes liegend definiert würden. Dies impliziere eine 5% falsch positive Missklassifikation, sei aber ein Wert, der akzeptabel erscheine (ATS 1991).

In der vorliegenden Studie wurde die – weil auch im Alltag der Hausarztpraxis praktikablere und verbreitete – FEV1/FVC<70% nach Bronchospasmolyse als unterer Grenzwert zur Diagnose einer COPD angewendet. Die GOLD-Leitlinie (GOLD 2005/2011) und die deutsche NVL (2006) als etablierte Leitlinien fordern nicht das LLN.

### 2.5 Die Diagnostik der COPD

Die körperliche Untersuchung des Patienten stellt zwar einen wichtigen Bestandteil der Patientenfürsorge dar und sollte routinemäßig erfolgen, Atemwegsobstruktionen sind jedoch auf diesem Wege schlecht rechtzeitig zu diagnostizieren, da sie erst dann in Erscheinung treten, wenn eine signifikante Beeinträchtigung der Lungen stattgefunden hat (Love-ridge et al. 1986; Kesten und Chapman 1993). Die körperliche Untersuchung besitzt zudem eine zu niedrige Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der chronisch obstruktiven Erkrankungen (GOLD 2005).

Die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie wird heute als Standard zur Diagnostizierung der COPD angesehen, da sich der finanzielle Aufwand und auch der Platzbedarf für ein Spirometer als gering erweisen. So sind die Geräte in den Hausarztpraxen weit verbreitet und können nach kurzer Einführung in die Technik durch das Praxispersonal bedient werden.

Jeder Patient, der über die Symptome „länger anhaltender Husten oder Auswurf“ berichtet und / oder in der Anamnese Risikofaktoren – wie Rauchen oder Feinstaubbelastung am Arbeitsplatz - für die COPD aufweist, sollte mittels Spirometrie auf eine Atemwegsobstruktion hin untersucht werden, auch, wenn er noch nicht über Dyspnoe klagt. Diese Aufgabe stellt sich vorwiegend dem Hausarzt, ist er doch meistens die erste ärztliche Kontaktperson für den Patienten (van Schayck und Chavannes 2003).

Eine Peak-Flow-Messung (d.h. jeweils 3 Messungen hintereinander mit Nutzung des Bestwertes) hat den Nachteil, nur Obstruktionen zu erkennen, selbst wenn es hier um diese primär geht. Es hat aber den Vorteil, in unterschiedlichen Lebenssituationen diese Obstruktionen nachzuweisen, was für die Verlaufsbeurteilung bei Asthma – also der anderen großen obstruktiven Lungenerkrankung – von Bedeutung ist. Beide Geräte sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden, da sie innerhalb der vorliegenden Studie angewandt wurden.

Die genaueste Messung der Lungenfunktion – da von der Mitarbeit des Patienten unabhängig – ermöglicht jedoch die Bodyplethysmographie, daher wird auch diese – der Vollständigkeit halber – kurz Erwähnung finden.

### 2.5.1 Die Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie

Hutchinson entwickelte im 19. Jahrhundert ein Wasserspirometer, bei dem der Proband über einen Schlauch Luft in eine damit verbundene und in Wasser getauchte Glocke blasen musste. Das Gerät machte allerdings dabei noch keine graphische Aufzeichnung, besaß aber eine Skala, an der das Volumen abgelesen werden konnte. Das Volumen, das maximal mit einem Atemzug geatmet werden kann, bezeichnete er als „Vitalkapazität“ (Hutchinson 1844). Dieses frühe Spirometer besaß den Nachteil, dass der Proband oder der Untersucher direkt nach der Ausatmung einen Absperrhahn schließen musste, um das Ergebnis ablesen zu können. Die Weiterentwicklung des Gerätes, die eine graphische Registrierung ermöglichte, indem ein Schreiber über Seilzüge mit der Glocke verbunden wurde, hatte den Nachteil eines weiterhin geschlossenen Systems, denn längere Aufzeichnungen waren durch den CO<sub>2</sub>-Anstieg in der Atemluft des Probanden nicht möglich. Erst später gab es Systeme - Doppelspirometer mit zwei Umwälzpumpen - die CO<sub>2</sub> absorbierten und Sauerstoff zuführten. Die gemessenen Volumina mussten auf Körpertemperatur-, Wasserdampf-sättigungs- und Barometerdruckbedingungen (BTPS-Bedingungen) umgerechnet werden. Die dafür benötigten Umrechnungsfaktoren konnten Tabellen entnommen werden. Ohne solche Umrechnungen konnte es zur Abweichung von > 10% kommen (Ulmer et al. 2001). Die Geräte nahmen viel Platz ein und waren nicht für den Transport geeignet, also wurden auch schon früh Möglichkeiten eines handlichen Gerätes gesucht: 1929 konnte ein Gerät bezogen werden, das sogenannte Sackspirometer, bestehend aus einem Gummisack, der zwischen einem Blechboden und einem Blechdeckel lag, über einen Schlauch aufgeblasen wurde und über einen mit dem Deckel verbundenen Zeiger das ausgeatmete Volumen auf einer einklappbaren Skala anzeigte. Es war nicht größer als eine Aktentasche (Kohlrausch 1929).

Die heutigen Spirometer arbeiten in den meisten Fällen mit Pneumotachographen nach Lilly oder nach Fleisch (Fleisch 1925). Diese Systeme ermöglichen eine extrem kompakte Bauweise, da keine großen mechanischen Apparaturen mehr vonnöten sind. Das zugrundeliegende Prinzip des Pneumotachographen ist die Anwendung des Hagen-Poiseuille-Gesetzes, nach dem die Strömung in einem starren Rohr bei laminarer Strömung proportional der Druckdifferenz pro Längeneinheit ist. Zur Sicherung einer laminaren Strömung werden entweder parallele Röhren, nach dem „Fleisch-Prinzip“, oder - wie heute meistens verwendet - feinmaschige Siebe, nach dem „Lilly-Prinzip“ hinter das Mundstück platziert,

durch das der Patient während der Messung ein- und ausatmet. Die Siebe bzw. Röhren sind beheizt, um Wasserniederschlag durch die ausgeatmete Luft und damit Messungenauigkeiten zu vermeiden (Fleisch 1925). Hinter die Siebe ist ein Differenzdruckmanometer geschaltet, das das proportionale Strömungssignal misst. Dieses Signal gibt praktisch trägeitslos durch elektronische Integration die entsprechenden Volumina wieder. Die Messgenauigkeit moderner Geräte ist auch bei geringer Strömung hervorragend und für alle klinischen Fragestellungen voll ausreichend (Ulmer et al. 2001).

### 2.5.2 Die Lungenfunktionsmessung mittels Peak-Flow-Meter

Die Messung mit dem Peak-Flow-Meter gilt als „Minimalvariante“ der Spirometrie. Der Patient setzt sich eine Nasenklemme auf, um nur durch den Mund zu atmen. Er holt maximal tief Luft, umschließt das Mundstück fest mit den Lippen und atmet mit einem maximalen Atemstoß durch das Gerät aus. Durch den Luftstoß wird der Kolben zusammen mit der Anzeigemarke der Kraft des Atemstoßes entsprechend weit weggetragen. Die Luft kann erst entweichen, wenn der Kolben in Bewegung gesetzt wurde und die Öffnungen freigibt. Die Anzeigemarke samt Kolben ist an einer Feder und darüber an einer Befestigungsschraube befestigt, um ein Verrutschen und zu weites Wegbewegen des Kolbens zu vermeiden. Der Peak-Flow (PEF), also der Spitzenstoß kann in Litern pro Minute an der Skala abgelesen werden (Wright 1978).

Das Gerät dient Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen zur Schweregrad-Einschätzung. In häuslicher Anwendung können sie in Verbindung mit einem Peak-Flow-Protokoll, in dem die gemessenen Werte eingetragen werden, Verschlechterungen rechtzeitig erkennen und ihre Therapie optimal steuern. Weiterhin wird dadurch die Symptomwahrnehmung sensibilisiert. Dies gilt jedoch in erster Linie für Asthmatiker, während bei COPD-Patienten – zumindest bei solchen, die eher eine Emphysem-Komponente aufweisen – der Schweregrad ihrer Erkrankung unterschätzt werden kann. Das ist dadurch begründet, dass in der Ausatemungsphase – vor dem „Emphysemknick“ in der Fluss-Volumen-Kurve, bedingt durch den Kollaps der kleinen Atemwege – anfänglich relativ hohe Flussraten erreicht werden können (Wittmann 2003) oder die Atemwege kollabieren direkt und es werden nur schlechte Werte gemessen, egal, wie ausgeprägt das Emphysem ist. Das Gerät wurde aufgrund seiner Einfachheit und Kostengünstigkeit in der Vergangenheit als Alternative zur Spirometrie für die Detektion von COPD-Fällen in

Hausarztpraxen diskutiert (Nolan und White 1999). Jedoch gerade wegen der fehlenden Unterscheidbarkeit zwischen reversibler und irreversibler Obstruktion erscheint den Kommentatoren der Arbeit von Nolan und White (Pearson 1999) und Fachgesellschaften (British Thoracic Society 1997) die Peak-Flow-Messung als ungenaues Screeninginstrument.

### 2.5.3 Der Bodyplethysmograph

Der Bodyplethysmograph besitzt den Vorteil, dass es von der Mitarbeit des Patienten weitgehend unabhängig und somit genauer ist, jedoch auch den Nachteil, wesentlich kostenintensiver zu sein und einen ganzen Raum zu benötigen. Der Patient sitzt in einer gasdicht abgeschlossenen Kammer, hat die Nase durch eine Nasenklemme verschlossen und atmet, ähnlich wie beim Spirometer, durch ein Mundstück an einem Pneumotachographen vorbei in einen separaten Raum. Die Methode beruht auf dem Boyle-Marriotte-Gesetz, das besagt, dass das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist. Die Thoraxexkursionen bewirken Druckänderungen in der Kammer, die „spiegelbildlich“ die Druckänderungen im Alveolarraum reflektieren. Dabei berücksichtigt werden müssen das intrathorakale Gasvolumen und das bereits eingeatmete Volumen. Der Druckgradient Alveolarraum - Mund zu jedem Zeitpunkt des Atemzyklus wird gegen den Atemfluss als „Atemschleife“ aufgetragen. Aus dieser Beziehung ergibt sich der Atemwegswiderstand unter Ruhebedingungen. Wird die Atmung zu einem definierten Zeitpunkt, z.B. bei normaler Ausatmung mit einem „Shutter (Absperrhahn)“ blockiert, so führt der Patient frustrane Atembewegungen mit dem Brustkorb durch, die eine Kompression und Dekompression des intrathorakalen Gasvolumens bewirken. Registriert man dabei die in- und expiratorischen Druckschwankungen in der Kammer im Vergleich zu den Druckveränderungen am Mund, so ist das intrathorakale Gasvolumen (IGV) berechenbar. Durch Abzug des expirierbaren Volumens erhält man dann das Residualvolumen (RV) der Lunge (Classen et al. 1998).

### **2.6 Die Entwicklung der Lungenfunktion mit zunehmendem Alter**

Der Schweregrad einer Atemwegsobstruktion wird anhand der Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmt (GOLD 2001; Fletcher und Peto 1977). Im Verlauf eines Menschen-

lebens nimmt die Einsekundenkapazität auch bei Lungengesunden kontinuierlich ab, plötzliche große Abfälle sind sehr selten. Nichtraucher, aber auch viele Raucher, verlieren langsam an FEV1 und entwickeln meist keine klinisch relevante Obstruktion. Raucher, die aber empfänglich für die schädigenden Einflüsse des Rauchens sind, entwickeln eine unterschiedlich schwere Ausprägung einer Atemwegsobstruktion. Je anfälliger die entsprechenden Personen sind, desto eher erkranken sie. Die Rauchentwöhnung wird somit bei nicht-anfälligen Rauchern keine Veränderung der Lungenfunktion zeigen, genauso wenig, wie sie durch das Rauchen eingeschränkt wurde. Anfällige Raucher hingegen, die das Rauchen aufgeben, gewinnen zwar nicht an Einsekundenkapazität zurück, aber die folgende, physiologische Verminderung der FEV1-Rate mit zunehmendem Alter erreicht die normalen Proportionen eines Nichtrauchers (Fletcher und Peto 1977).

### **3. Literaturübersicht**

Da in der Literatur zur Prävalenz der COPD in Hausarztpraxen und diesem Setting ähnlichen Umständen eine große Streubreite innerhalb der Ergebnisse zu finden ist, soll dieses Kapitel eine Übersicht der Studienlage geben. In Kapitel 6 erfolgt dann der Vergleich der eigenen Studie mit nur den Arbeiten, die geringe Verzerrungen/Bias – meist Selektionseffekte – aufwiesen.

#### **3.1 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte mittels Pubmed. Für die Literaturübersicht wurde nach Arbeiten im Zeitraum 1986 bis 31. Dezember 2011 gesucht, die von den Rahmenbedingungen her der vorliegenden Studie ähneln. Um dies sicher zu stellen, wurden Einschlusskriterien formuliert:

##### **3.1.1 Einschlusskriterien für die Aufführung von Studien in der Literaturübersicht**

- Die Studien fanden unter Umständen statt, die denen allgemeinmedizinischer Praxen vergleichbar sind.
- Die Teilnehmer waren Raucher, erst kürzlich vom Rauchen entwöhnt oder die teilnehmenden Raucher stellten einen Teil der Untersuchungspopulation dar, wurden aber als Untergruppe auch analysiert.
- Die Untersuchungsmethoden zur COPD-Diagnostik ähnelten der eigenen Studie, das heißt: Es musste eine Lungenfunktionsmessung mit einem Spirometer durchgeführt worden sein. Diese konnten ergänzt werden durch diverse Zusatzuntersuchungen, die im Umfeld einer allgemeinmedizinischen Praxis durchführbar wären (z.B. Fragebögen, Peak-Flow-Meter-Messungen usw.).
- Die Studie fand in westlichen Industrienationen statt bzw. Ländern, deren Lebensumstände westlichen Standards entsprechen oder deren Luftbelastung und durch entsprechende Arbeitsschutzmaßnahmen gewährte Schadstoffbelastungen am Arbeitsplatz westlichen Ländern vergleichbar sind. Dieser Punkt ist für die Vergleichbarkeit von Prävalenzangaben nicht zu vernachlässigen, da die Luftver-

schmutzung zusammen mit dem Rauchen wichtigster und zudem verstärkender Risikofaktor ist. Diese ist in den asiatischen oder südamerikanischen Ländern aufgrund keiner oder kaum geregelter Luftreinhaltung in Verkehr und Industrie einerseits und Arbeitsplatzbelastung andererseits unvergleichbar höher als in Westeuropa oder Nordamerika.

#### 3.1.2 Ausschlusskriterien für Studien in der Literaturübersicht

- Die Studien untersuchten keine Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen oder nutzten nur eine allgemeinmedizinische Praxis als Untersuchungsstandort, das Studienkollektiv stammte also nicht aus dem Patientenkollektiv der jeweiligen Praxis.
- Die Teilnehmer waren nicht in Raucher und Nichtraucher unterteilt, eine Prävalenz der COPD unter Rauchern ist somit nicht zu ermitteln.
- Die Untersuchungsmethoden umfassten keine Lungenfunktionsmessung, wurden beispielsweise lediglich anhand von Fragebögen durchgeführt.
- Die Studie fand in Dritte-Welt- oder Schwellenländern statt, eine Unterscheidung zwischen pathogener Luftverschmutzung und Arbeitsplatzbelastung einerseits und Rauchen andererseits war somit nicht zu treffen.
- Die Prävalenz wurde in einer speziellen ethnischen Gruppe oder bestimmten Berufsgruppen gemessen und ist somit nicht auf eine gemischte allgemeinmedizinische Praxispopulation übertragbar.

#### 3.1.3 Festlegung der Suchbegriffe

Mittels MeSH (Medical Subject Headings) wurden die Suchbegriffe auf ihr Vorhandensein in englischer Sprache und auf die richtige Anwendung des Suchbegriffs hin überprüft.

Als problematisch ergab sich eine weitere, geplante Einschränkung der Anzahl gefundener Publikationen durch die Angabe „family practice“, „general practitioner“, „Family medicine“, „primary health care centers“ etc. Es stellte sich dabei nämlich heraus, dass Arbeiten, die sehr wohl in diesen „settings“ durchgeführt worden waren, nicht unter den Suchergebnissen waren. Daher wurde schlussendlich auf diese „Einschränkung“ bei der Suche verzichtet.

### 3. Literaturübersicht

---

Da die COPD hauptsächlich eine Erkrankung des älteren Menschen darstellt (s. Kapitel 2), sollten Arbeiten gefunden werden, die der Alterspopulation der eigenen Studie ähneln: Patienten ab dem 40. Lebensjahr. In den Limits von PubMed kann jedoch für Studien mit erwachsenen Teilnehmern lediglich zwischen den Altersbereichen 19-44 Jahre bzw. 45-80+ gewählt werden, so dass die Entscheidung auf „all adults: 19+ ages“ fiel. Da in den 1970iger bis zum Beginn der 1990iger Jahre die COPD nicht immer vom „Emphysem“ und der „Chronischen Bronchitis“ getrennt gesehen, teilweise – in den 1970iger und 1980iger Jahren - überwiegend als „Chronische Bronchitis“ bezeichnet wurde, war auch nach diesen Begriffen zu suchen.

#### 3.1.4 Literatursuche

Die Literatursuche in Pubmed für das vorliegende Kapitel enthielt die folgenden Suchbegriffe und Sucheinschränkungen („Limits“):

**Suchbegriffe:** (((COPD) OR (chronic bronchitis) OR (pulmonary emphysema)) AND ((prevalence) OR (cross-sectional studies)))

**Limits:** 1986-2011/12/31, humans, age 19+

	<b>Suchläufe</b>	<b>Funde</b>
1	COPD+Limits	<b>17760</b>
2	Chronic bronchitis+Limits	<b>4296</b>
3	Pulmonary emphysema+Limits	<b>4146</b>
4	(COPD) OR (chronic bronchitis) OR (pulmonary emphysema)+Limits	<b>20824</b>
5	<b>(4) AND ((cross-sectional studies) OR (prevalence))</b>	<b>7101</b>

**Tabelle 3.1: Suchtreffer nach Suchbegriffen** Stand 31. Dezember 2011

Die Abstracts der Trefferliste mit 7101 gefundenen Artikeln wurden „per Hand“ nach dem Kriterium durchgelesen, ob eine schon abgeschlossene Studie vorlag und ob diese die oben aufgeführten Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten. D.h. war den Abstracts bereits zu entnehmen, dass der Studienaufbau o.g. Ausschlusskriterien aufwies, wurde die

entsprechende Studie nicht berücksichtigt. Oft aber war dies erst nach Durchsicht der Arbeit selbst möglich. Die so identifizierten 24 Studien, die die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden auf folgende Charakteristika hin untersucht:

- Teilnehmerrate am potentiellen „Gesamtkollektiv“ (einer Praxispopulation etc.)
- Mögliche Selektion der Teilnehmer durch den Arzt, die Untersucher oder die Patienten selbst
- Ein- und Ausschlusskriterien für die Bestimmung der Teilnehmer
- Anteil der COPD-Patienten an der untersuchten Population
- Identifikationsrate der Patienten (wie viele der gefundenen COPD-Fälle waren dem Arzt bereits bekannt, gemessen am Gesamtkollektiv der COPD-Patienten, also unter Einschluss der neu entdeckten Fälle)
- Zum Einsatz kommende Messverfahren (Fragebogen, Spirometrie, Peak-Flow-Meter usw.)
- Art der angewendeten Leitlinien zur Diagnostik der COPD (GOLD, ATS, usw., s. Kapitel 2).
- Wurde bei Vorhandensein einer Obstruktion eine Bronchospasmodolyse zur Feststellung derer Reversibilität durchgeführt (wie von der GOLD-Leitlinie zur Unterscheidung Asthma bzw. COPD gefordert; vgl. Kapitel 2)?

#### **3.2 Studien zur Prävalenz der COPD in Allgemeinarztpraxen**

Da sich schnell herausstellte, dass die publizierten Studien zahlreiche und dabei oft schwerwiegende Bias aufweisen und dies ein zentrales Problem auch in der Vergleichbarkeit der gefundenen Prävalenzen darstellt, wird der Literaturüberblick nach dem Grad der vom Autor gesehenen Verzerrung vorgenommen:

- Studien mit ausgeprägter Verzerrung (3.2.1)
- mittelgradiger Verzerrung (3.2.2)
- und geringer Verzerrung (3.2.3)

Innerhalb dieser Unterteilung sind die Studien nach ihrem Erscheinungsjahr sortiert.

Am jeweiligen Ende einer vorgestellten Studie folgen die Erläuterungen der festgestellten Verzerrungsmechanismen *in Kursivschrift*, die durch drei Gruppen von Mechanismen folgendermaßen unterschieden („A“ / „B“ / „C“) und **in Fettschrift** mit Angabe des entsprechenden Mechanismus in Klammern hervorgehoben wurden:

A) Verzerrung durch Selektion auf Seiten der untersuchten Patientenpopulation mittels:

1. Selektion durch den Untersuchungsaufbau (z.B. Entscheidung darüber, wer an der Studie teilnehmen sollte durch Vortestung per Fragebogen)
2. Selbstselektion durch die Patienten selbst, indem sie z.B. durch Plakate geplant teilnehmen oder sich enthalten konnten
3. Selektion darüber, dass Patienten nur zu bestimmten Studienabschnitten zugelassen wurden, ihnen also manche Studienverfahren vorenthalten wurden (insbesondere Lungenfunktionsmessung durch verschärfte Ein- / Ausschlusskriterien)
4. Selektion durch den beteiligten Arzt aufgrund nicht benannter Selektionskriterien

B) Verzerrung durch Definitionen von Atemwegsobstruktion / COPD und Methoden der Studiendurchführung durch:

1. Andere als in der vorliegenden Studie verwendete bzw. gültige COPD-Definitionen
2. Fehlenden Bronchospasmyse-Test (und somit Nicht-Unterscheidbarkeit zwischen Asthma und COPD)

C) Verzerrung durch „unbrauchbare“ Spirometrie-Ergebnisse

#### 3.2.1 Studien mit stark ausgeprägtem Bias:

##### 1. Van Schayck et al. 2002 (Niederlande)

Aus 2 Arztpraxen wurden 651 Patienten im Alter zwischen 35 und 70 Jahren per Zufall ausgewählt, die keine Medikamente zur Therapie von Lungenerkrankungen einnahmen. Es mussten zwei Fragebögen ausgefüllt werden, die u.a. nach Rauchgewohnheiten, Allergien und Lungenerkrankungen fragen ließen und es wurde eine Spirometrie durchgeführt. Als Referenzwerte galten die der American Thoracic Society.

Wenn ein Patient eine FEV1 < 80% des alters-, größen- und gewichtsadaptierten Sollwertes aufwies, galt dies als Risiko, an COPD zu erkranken. Die Studie vollendeten 201 von 651 Patienten, die Teilnehmerrate betrug somit 30,9%, jedoch waren nur 169 Spirometrie-Ergebnisse brauchbar. In der Altersgruppe über 40 Jahren hatten 26 Patienten (21%) einen FEV1-Wert < 80% und dem Studiendesign entsprechend ein erhöhtes Risiko, an COPD zu erkranken. Eine Reversibilitätsprüfung mittels Bronchospasmolyse wurde nicht durchgeführt. Es gibt keine Angaben darüber, bei wie vielen Patienten zuvor schon bekannt war, dass sie an COPD erkrankt waren.

*Hier liegt eine große Selektion vor: Die Tatsache, dass bei nur 201 – nämlich nur 30% - eine Spirometrie durchgeführt werden konnte, stellt eine Verzerrung durch **Vorenthalten weiterer Studienabschnitte (A.3)** dar, denn nur von diesen 201 Teilnehmern seien die Fragebögen vollständig ausgefüllt worden. Das Verzerrungsproblem wird in dieser Studie noch größer, weil nur bei 169 (84%) überhaupt eine „**beurteilbare**“ **Spirometrikurve (C)** vorlag. Und es kommt in dieser Studie noch ein **Definitionsproblem (B.1)** hinzu: An COPD erkrankt zu sein, wurde mittels einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) von weniger als 80% - basierend auf einer alters-, geschlechts- und größenadaptierten Norm - festgelegt. Eine **Bronchospasmolyse (B.2)** wird in der Publikation nicht erwähnt. Sollte die Prävalenz von 20,5% ohne eine solche gewonnen worden sein, bliebe ein unbekannter Anteil an Asthmatikern in der Gruppe, der die gefundene Rate fälschlich erhöht hätte.*

#### 2. Takahashi et al. 2000, veröffentlicht 2003 (Japan)

Die Studie wurde im Primärversorgungssektor durchgeführt. 23 Krankenhäuser mit Ambulanzen und 33 Allgemeinarztpraxen nahmen teil. Über die Auswahlkriterien oder die Art des Aufrufs zur Teilnahme wird nichts erwähnt. Im Zeitraum März bis August 2000 wurden 1168 Patienten rekrutiert, die über 40 Jahre alt, entweder Raucher oder Exraucher sein mussten und / oder über Atemwegssymptome wie chronischen Husten oder Auswurf klagen mussten. Über die Definition eines Rauchers wird nichts mitgeteilt, ebenso nichts über die Teilnahmerate von Seiten der Patienten oder die Art der Probandengewinnung. Zunächst erfolgte eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie. Als ein Kriterium für die Diagnose einer COPD wurde eine FEV1/FVC < 70% gestellt. Von den 1168 teilnehmenden Patienten waren für 1040 (89%) alle Datensätze komplett (23,7% Frauen, 76,3% Männer). Eine Atemwegsobstruktion wurde

in 281 Fällen registriert, jedoch erfolgte die Entscheidung (ggf. weitere Abklärung), ob es sich um eine reversible (Asthma) oder irreversible Obstruktion (COPD) handelte als Entscheidung durch die teilnehmenden Ärzte; Angaben zur Durchführung einer Bronchospasmolyse gibt es nicht. Nur 194 (18,6%) der 1040 Diagnose-Fragebögen wurden zurückgesendet. Bei 158 Patienten wurde eine COPD diagnostiziert. Somit kann nur eine Prävalenz für eine allgemeine (reversible bzw. nicht-reversible) Obstruktion mit 27% errechnet werden – dies in Bezug auf eine Population, deren Zustandekommen unklar bleibt.

*Bei der für die große Anzahl der Zentren (56) und Dauer der Studie (5 Monate) extrem niedrig ausfallenden Teilnehmerzahl – ist hier eine **Selektion durch den Studienaufbau** zu vermuten (A.1). Es ist fernerhin die Rate von COPD nach oben treibend, wenn **keine Bronchospasmolyse (B.2)** zur Differenzierung zwischen Asthma und COPD durchgeführt wurde. Die sehr geringe Rate von 18,6% zurückgesandter Arztfragebögen legt eine weitere Verzerrung nahe, da anzunehmen ist, dass damit überwiegend Patienten dokumentiert sind, die den Ärzten schon primär als auffällig erschienen (**Selektion durch die Ärzte (A.4)**).*

#### 3. Díaz et al. 2001-2002 , veröffentlicht 2003 (Spanien)

Die Prävalenzstudie sollte Raucher und Ex-Raucher untersuchen, die älter waren als 40 Jahre und wurde zwischen 2001 und 2002 durchgeführt. Dafür wurde eine Zielpopulation von 1003 Patienten – auf nicht angegebene Weise – festgelegt, die bei ihrem Hausarzt registriert sein mussten. Ob und wie viele dieser Patienten rauchten bzw. geraucht hatten wurde bei Kontaktaufnahme erfragt. Die Auswahlmechanismen für die Testpopulation von 1003 Kandidaten finden keine Erwähnung, auch nicht, ob es ein oder mehrere Hausärzte waren. Suchten die Patienten „den Hausarzt“ innerhalb des einjährigen Studienzeitraumes nicht auf, wurden sie telefonisch maximal dreimal kontaktiert; diejenigen, die nicht erreicht wurden, schieden aus. Zu 883 Patienten konnte der Kontakt aufgenommen werden, es wird nicht erwähnt, wie viele davon persönlich in der Praxis bzw. den Praxen und wie viele telefonisch angesprochen wurden. 196 waren Exraucher (definiert als mindestens 6 Monate ohne Rauchen) und 258 aktive Raucher (bzw. innerhalb von 6 Monaten mit dem Rauchen aufgehört). Die Untersuchungs-population umfasste also 444 Patienten (50 % der Altersgruppe), 427 nahmen an allen Stationen der Studie teil. Zunächst wurden Alter, Geschlecht und Rauchergeschichte erfasst, danach

erfolgte eine Spirometrie. COPD wurde diagnostiziert, wenn nach Bronchospasmolyse  $FEV1/FVC < 70\%$  und  $FEV1 < 80\%$  des Sollwertes waren. 70 Patienten, also 16,4% aller rauchenden Teilnehmer waren an COPD erkrankt (11 Frauen, 59 Männer). Es wird darauf hingewiesen, dass als COPD vordiagnostizierte Fälle in die Studie eingeschlossen wurden.

*Hier spielen verschiedene Verzerrungsmechanismen eine Rolle: Zunächst wird nicht erwähnt, wie die Zielpopulation von 1003 Patienten festgelegt wurde, eine **Selektion durch den Versuchsaufbau** ist daher anzunehmen (A.1). Es wird von dieser Population gesprochen, die bei ihrem Hausarzt registriert sein musste - ob es sich dabei um einen oder mehrere Hausärzte oder Praxen handelte, wird nicht beschrieben (erneut A.1). Ein Teil, der sich innerhalb des Studienzeitraumes von 1 Jahr nicht in der Praxis meldete, wurde telefonisch kontaktiert, die Patienten hatten also die Möglichkeit, sich der Studie durch (absichtliche) Nichterreichbarkeit zu entziehen (**Selbstselektion**, A.2), immerhin konnten 12% der Zielpopulation nicht erreicht werden.*

#### 4. Stratelis et al. 2004 (Schweden)

Eine Studie im Primärversorgungssektor (9 Primary-Health-Care-Centers) in einem Gebiet mit 88.000 Einwohnern. 13750 Einwohner waren in den Versorgungszentren registriert, die der gesuchten Altersklasse von 40-55 Jahren entsprachen. In jedem der neun Zentren und in Apotheken hingen Plakate aus und in der Lokalzeitung wurden Anzeigen geschaltet, die Raucher der entsprechenden Altersgruppe suchen ließ und zu einer kostenlosen Lungenfunktionsmessung einlud, um COPD in einem Frühstadium zu entdecken. Als Raucher wurde definiert, wer zum Zeitpunkt der Studie rauchte oder seit höchstens drei Monaten mit dem Rauchen aufgehört hatte. Laut schwedischer Statistik sollten 27%, demnach 5332 der gesuchten Altersgruppe Raucher sein; 512, also 9,6% der anzunehmenden Population, meldeten sich auf die Werbung und nahmen teil; 43% männlichen und 57% weiblichen Geschlechts. Zunächst füllten die Teilnehmer einen Fragebogen aus, der Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Beruf und Dyspnoe- bzw. Bronchitis-Symptome abfragte. Danach folgte die Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie nach ATS-Referenzwerten. Für die Definition der COPD wurden die Kriterien der European Respiratory Society (ERS) von 1995 und die GOLD-Kriterien angewendet. Nach ERS-Werten gilt es als Obstruktion, wenn ein  $FEV1 < 88\%$  des Sollwertes für Männer und  $FEV1 < 89\%$  des Sollwertes für Frauen vorliegt. Jedoch wurde

für die Anwendung der GOLD-Kriterien in dieser Studie lediglich erwähnt, dass die FEV1/VC berechnet wurde, ob jedoch die Grundvoraussetzung zur Diagnose einer COPD, die nach GOLD mit einer Verringerung der FEV1/FVC  $< 70\%$  berücksichtigt wurde, bleibt unklar. Angegeben wurde nur die Stadieneinteilung nach ERS (s.o.). Nach ERS-Kriterien lag in 147 der 512 durchgeführten Messungen eine Obstruktion vor, aber nur 90% davon wurden einem Reversibilitätstest mittels Bronchospasmolyse zugeführt. Dennoch wird COPD in 141 Fällen nach ERS-Kriterien als diagnostiziert angegeben, nach GOLD-Kriterien bei 150 Teilnehmern. Somit lag die Prävalenz bei 27% (ERS) bzw. 29% (GOLD).

*Die **Selbstselektion auf Seiten der Patienten (A.2)** liegt geradezu auf der Hand: Patienten, die per Werbeplakat aufgefordert werden, an einer Studie teilzunehmen, sind keine für eine Primärversorgungseinrichtung repräsentative Gruppe (A.1) (Wilm und Abholz 2008). In 141 der 512 durchgeführten Messungen bei wahrscheinlich -wie o.g.- „Kränkeren“ lag eine Obstruktion vor, die Prävalenz betrug somit 27%. Aber nur 90% davon wurden einem Reversibilitätstest mittels **Bronchospasmolyse (B.2)** zugeführt, so dass auch hier eine Verzerrung vorliegt, denn so wird nicht zwischen Asthma und COPD unterschieden.*

#### 5. Clotet et al. 1999 und 2002, veröffentlicht 2004 (Spanien)

Eine zweizeitige Prävalenzstudie aus 1999 und 2002. Dazu wurden im Januar 1999 Patienten im Alter von 40 bis 76 Jahren zur Teilnahme gesucht, sie mussten mindestens 10 Jahre lang rauchen, durften an noch keiner Lungenerkrankung leiden und keine Bronchodilatoren verwenden. Ein Dorf in Spanien mit 2728 Einwohnern wurde gewählt. 1302 (646 Frauen, 656 Männer) waren in der gesuchten Altersgruppe, 177 (35 Frauen, 142 Männer) erfüllten die genannten Einschlusskriterien (13,6% der gesuchten Altersklasse bzw. 6,5% aller Einwohner). Über die Art der Gewinnung der Patienten wird nicht berichtet. 164 der Patienten nahmen teil (Teilnehmerrate 92,7%). Es wurden Alter, Größe, Gewicht, Rauchgewohnheiten und Zigarettenkonsum in Pack-Years registriert, Atemwegssymptome wie Husten, Auswurf usw. durften die Patienten nicht aufweisen. Es folgte eine Messung der Lungenfunktion mit einem Spirometer, als Referenzwerte lagen die der Leitlinien der Spanischen Gesellschaft für Pulmonologie und Thoraxchirurgie (SEPAR) zugrunde. COPD wurde diagnostiziert, wenn FEV1  $< 80\%$  des Sollwertes und FEV1/FVC  $< 70\%$  gemessen wurden, was COPD-Grad II nach GOLD entspricht. Die

Schweregradeinteilung erfolgte nach der Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) von 1995, beginnend bei Grad 1 mit  $FEV_1 \geq 70\%$ . Es wird nicht erwähnt, ob eine Bronchospasmodolyse durchgeführt wurde. 1999 waren 36 Probanden (4 Frauen, 32 Männer) erkrankt, entsprechend einer Prävalenz von knapp 22%, 2002 waren nur 149 (90,9%) Probanden verfügbar, von ihnen waren nun 19 neu an COPD erkrankt. 52 litten nun an COPD, dies entspricht einer Gesamtprävalenz in der untersuchten Raucherpopulation von 34,9%.

*Die angegebenen Zahlen lassen eine **große Selektion durch nicht benannte Mechanismen (A.4)** vermuten. Denn nach den Angaben wurden nur 177 rauchende Dorfbewohner (13,5% der Altersgruppe der gesuchten 40-76-jährigen) untersucht; dies aber bedeutet – bei 1302 Dorfbewohnern insgesamt –, dass 1125 ausgeschlossenen wurden oder sich nicht beteiligten, diese bereits eine diagnostizierte Lungenerkrankung gehabt haben oder Nichtraucher gewesen sein müssten. Dies aber würde einer außergewöhnlich niedrigen Raucherquote von 13,5% – nur 177 der 1302 Teilnehmer wurden als Raucher angegeben – entsprechen. Allein aber unter männlichen Spaniern beträgt die Prävalenz der Raucher laut „European Tobacco Control Report“ (WHO 2007) etwa 33%. Über die Gewinnung zur Teilnahme wird nichts berichtet, u.U. ist eine **Selbstselektion (A.2)** von Seiten der Patienten und/oder **Selektion über den Versuchsaufbau (A.1)** eine mögliche Erklärung für die so geringe Teilnehmerzahl – gemessen an der Dorfgröße. Es wird nicht erwähnt, ob eine **Bronchospasmodolyse (B.2)** angewandt wurde.*

#### 6. Geijer et al. 1998 und 2003-2004, veröffentlicht 2005 (Niederlande)

Alle männlichen Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren, die bei einem Hausarzt registriert waren, wurden für die Teilnahme an der Studie angeschrieben; Patientinnen wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Das Schreiben ging an 3985 Patienten und enthielt die Frage, ob sie in den letzten 12 Monaten eine oder mehr Zigaretten pro Tag geraucht hätten und an einer Studie teilnehmen wollten, die bislang unentdeckte Atemwegsobstruktionen mittels Lungenfunktionsmessung untersucht. Patienten mit vorher bekannter Lungenerkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen, so blieben 3763 Patienten, von denen 2569 (Teilnahmerate im Gesamtkollektiv: 69%) antworteten. 978 davon waren aktive Raucher, 60 mussten ausgeschlossen werden, da sie entweder seit

mehr als 12 Monaten das Rauchen abgebrochen hatten, ausschließlich Zigarren oder Pfeife rauchten oder erst an dieser Stelle über eine bereits bekannte Lungenerkrankung berichteten. Von den verbliebenen 918 nahmen 805 an der Spirometrie teil (Teilnahmerate im Raucherkollektiv: 87,7%). Akzeptable Messkurven kamen bei 702 Patienten zustande (87,2% im Spirometriekollektiv), als Referenzwerte dienten die der ATS, zur COPD-Definition und Stadieneinteilung wurden nach abgelaufener Studie die GOLD-Kriterien herangezogen (eine Bronchospasmolyse erfolgte nur, wenn die FEV1 unter 85% lag). Demnach litten 29,9% der Patienten an einer COPD.

*Durch ein werbendes Patienten-Anschreiben ist eine **Selbstselektion auf Patientenseite (A.2)** anzunehmen: Wahrscheinlich werden eher Patienten mit Symptomen und Risikofaktoren teilnehmen, da diese für sich eine solche Untersuchung als relevant ansehen – hingegen Menschen ohne jegliche Symptome eine solche Studie eher als unnötige Zeitbelastung empfinden. Die Teilnehmerrate von 87,7% im Raucherkollektiv reduzierte sich auf 72% aufgrund nicht zufriedenstellender Spirometrie-Ergebnisse (C). **Erst nachträglich** - also nach Vorliegen aller Messungen - wurde sich **für die Auswertung der Spirometrie-Ergebnisse nach GOLD-Leitlinien entschlossen (B.1)**, jedoch war – nicht leitlinienkonform – eine Bronchospasmolyse nur erfolgt, wenn FEV1 unter 85% lag. Das heißt und wird auch von Geijer et al. zugegeben, dass bei mindestens 127 von 210 als COPD deklarierten Fällen **keine Bronchospasmolyse (B.2)** erfolgte, was bedeutet, dass in 60% der Fälle die Diagnose nicht sicher ist und damit auch Asthma Erkrankte im Kollektiv sein dürften.*

#### 7. Piperno et al. 2003-2004, veröffentlicht 2005 (Frankreich)

Im Zeitraum von 2003-2004 wurden 5000 Allgemeinmediziner durch das Astra-Zeneca-Netzwerk kontaktiert. 2378 (47,6%) nahmen teil. Jeder der Ärzte sollte selbst 3 weibliche oder männliche Patienten aus seinem Patientenstamm auswählen, die zwischen 35 und 89 Jahre alt waren und Raucher oder Exraucher sein mussten. Mindestens eines der Symptome – Husten, Auswurf oder Dyspnoe – sollten die Patienten aufweisen; bereits an COPD oder Asthma erkrankte Patienten wurden ausgeschlossen. 3974 ausgesuchte Patienten nahmen teil, 3411 (85,8%) Datensätze waren komplett und konnten verwendet werden. 70,5% männliche und 29,5% weibliche Patienten wurden so in die Studie eingeschlossen. Die Ärzte hatten einen Fragebogen auszufüllen, der die demographischen Charakteristika, Grund der Konsultation, Rauchergeschichte, Atemwegssymptome,

Atemwegserkrankungen, bereits durchgeführte Lungenfunktionsmessungen, ihren eigenen Kenntnisstand zu COPD und deren Diagnostik und die Intention zur Durchführung einer Spirometrie oder Überweisung zu einem Lungenspezialisten abfragte. Anschließend führten die Ärzte bei jedem Patienten drei Peak-Flow-Messungen durch, der beste der drei Messwerte wurde registriert. Falls der Patient bereits eine Lungenfunktionsmessung in der Vergangenheit erhalten hatte, wurde die FEV1 in Litern dokumentiert. Von den 3411 Patienten wurde durch die Ärzte nach eigenen Angaben bei 92,1% eine COPD diagnostiziert, aber nur 18,7% der weiblichen und 24% der männlichen Teilnehmer hatten eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie erhalten. Bei 87,7% aller Patienten wurde nur eine Messung mit dem Peak-Flow-Meter durchgeführt.

*Massive Selektion durch **Untersuchungsaufbau (A.1)**, **Zulassung zu nur bestimmten Studienabschnitten (A.3)**, und wahrscheinlich **weitere nicht benannte Verzerrungen**: Die hohe Prävalenz wird der Tatsache geschuldet sein, dass die Allgemeinmediziner selbst und jeweils nur drei Patienten aus ihrem Patientenstamm auswählen sollten, die „nicht notwendigerweise“ im Vorhinein die Diagnose „COPD oder Asthma“ erhalten haben mussten, aber aktive oder Exraucher sein sollten und Husten, Sputumproduktion oder Dyspnoe aufweisen sollten. Hinzu kam, dass in diesem Fall die Berechnung der Prävalenz auf dem subjektiven Urteil des Praxisarztes **(A.4)** beruhte und nicht auf gemeinhin geltenden Kriterien wie denen der GOLD. Somit liegt eine Verzerrung durch **unklare Definition der COPD (B.1)** vor. Zudem wurden nur 24 % der männlichen und 18,7% der weiblichen selektierten Teilnehmer einer Spirometrie unterzogen. Dabei wurde **keine Bronchospasmolyse beschrieben (B.2)**.*

#### 8. Vandevoorde et al. 2006, veröffentlicht 2007 (Belgien):

Die Studie wurde in zwei Monaten in sechs Hausarztpraxen (“GP”) durchgeführt. Von 5755 Patientenkontakten erfüllten 146 Patienten (2,5%) die Einschlusskriterien, nach denen die Teilnehmer aktive Raucher im Alter von 40 bis 70 Jahren sein und eine Raucherkarriere von mindestens 15 Pack-Years aufweisen sollten. Die Teilnehmerrate wurde nicht angegeben. Patienten mit bekanntem Asthma wurden von der Studie komplett ausgeschlossen. Der behandelnde Arzt füllte zu jedem Patienten einen Fragebogen aus, der die Raucherkarriere, Atemwegssymptome, Exposition gegenüber Stäuben und Chemikalien und durchgemachte Atemwegserkrankungen widerspiegelte. Von 146 teilnehmenden Patienten waren bereits 25 als an COPD Erkrankte bekannt und wurden

von der Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie ausgeschlossen, jedoch beim Fragebogenteil der Studie berücksichtigt. Zur Lungenfunktionsmessung wurden die Referenzwerte der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS93 bzw. ECSC93) herangezogen. Die Stadieneinteilung der COPD erfolgte nach den GOLD-Kriterien, dementsprechend wurde COPD bei einer FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% diagnostiziert, es wird keine Bronchospasmolyse erwähnt. Zu den bereits bekannten 25 COPD-Fällen wurden 43 neu ermittelt, davon 18 im Stadium I, 21 im Stadium II und 4 im Stadium III. Der Anteil an bislang undiagnostizierten Fällen betrug somit 29,5%, die Gesamtprävalenz 46,6%.

*Das Studiendesign lässt einen **nicht benannten hoch-selektiven Prozess (A.4)** vermuten, denn von insgesamt 5755 registrierten Patientenkontakten bei 6 Hausärzten seien nur 166 Patienten - also 2,8% - gefunden worden, die den Einschlusskriterien gerecht geworden seien. Wiederum nur 121 (=73%) wurden einer Spirometrie unterzogen (A.3), eine Bronchospasmolyse wird nicht erwähnt, daher bleibt unklar, ob dadurch Asthmatiker übersehen und fälschlicherweise unter die COPD-Fälle geraten sind.*

#### 9. Frank et al. 1993-2001 und 2002-2003, publiziert 2006 (England)

Die sogenannte MAGIC-Studie (Manchester Airways Group Identifying COPD) als Teil des Wythenshawe Community Asthma Projects (WYCAP) erforschte das Ausmaß der Unterdiagnostizierung von COPD, bei der sie ihre Teilnehmer ausschließlich aus einer vorangegangenen anderen Fragebogenstudie zu Lungenerkrankungen rekrutierten. Während vier Zeitpunkten zwischen 1993 und 2001 wurden die Teilnehmer angeschrieben und erhielten einen Fragebogen, den European-Community-Respiratory-Health-Questionnaire, ergänzt um Fragen nach Rauchgewohnheiten, möglichem stattgehabten Heuschnupfen/Ekzem und nach in der Familie aufgetretenem Asthma. Die im Jahre 2001 angeschriebenen 13654 potentiellen Teilnehmer waren in zwei allgemeinmedizinischen Praxen der Region als Patienten registriert. Jeder der Teilnehmer musste in seinem Leben geraucht haben, älter als 30 Jahre sein und vier oder mehr Symptome bzw. Risikofaktoren, identifiziert in 6 Schlüsselfragen des Fragebogens, vorweisen: Keuchen; Erwachen durch Husten, durch Engegefühl in der Brust oder durch Kurzatmigkeit (in den letzten 12 Monaten); bekannten Heuschnupfen oder Ekzem; Asthma in der Familienanamnese. Darüber hinaus erfolgte eine Spirometrie. Die Rate der Antwortenden auf die Schreiben lag bei 68%. 2646 davon erfüllten die

Einschlusskriterien: Mindestens 30 Jahre alt, Raucher mit oder ohne Atemwegserkrankung oder nur Patient mit Atemwegserkrankung. 871 der infrage kommenden Patienten nahmen teil, dies entspricht einer Teilnehmerrate von 32,9%, 825 wiesen eine adäquate Lungenfunktionsmessung auf. Zum Einsatz kamen dabei die GOLD-Kriterien, die Diagnose COPD wurde gestellt, wenn ein Patient nach Bronchospasmodolyse eine  $FEV_1/FVC < 70$  zusammen mit einer  $FEV_1 < 80\%$  aufwies, was GOLD-Stadium II und schlechter entspricht. 163 Patienten (19,8%) wurden als COPD-Erkrankte eingestuft. Dabei ist festzuhalten, dass primär überwiegend Personen mit Atemwegserkrankungs-Symptomen durch die Basierung auf den beschriebenen Fragebogen, eingeschlossen waren. Bei 60 von ihnen war die COPD bereits durch den behandelnden Arzt diagnostiziert worden, 103 wurden über die Studie neu identifiziert (Identifikationsrate 36,8 %).

*Eine starke **Selektion durch den Untersuchungsaufbau** liegt vor (A.1): Es durften nur Teilnehmer einer zuvor durchgeführten Studie der „Respiratory Health Organization“ teilnehmen, so lange sie aktive Raucher waren und / oder mindestens vier der sechs geforderten Symptome bzw. Risikofaktoren für obstruktive Lungenerkrankungen aufwiesen. Damit wird eine Prävalenz in einer „Höchstrisikogruppe“ (A.1) bestimmt! Zudem kam es in gleicher Richtung auch zu einer **Selbstselektion der Probanden** (A.2): Es wurde zur Teilnahme über ein Anschreiben aufgerufen, das schon den Fragebogen enthielt. Nur 39,2% aller angeschriebenen Patienten nahmen dann teil.*

#### 10. Ryttila et al. 2005-2006, veröffentlicht 2008 (Schweden)

Diese Studie ist primär zur Bewertung des Einsatzes von kostengünstigen „Mikrospirometern“ in Hausarztpraxen durchgeführt worden. Bei denen, die eine Auffälligkeit in der  $FEV_1$  gemessen wurde, kam es dann zu einer vollständigen Spirometrie. Bei dieser Cross-Sectional-Studie wurden die Teilnehmer auf nicht weiter erwähnte Weise durch 100 Ärzte aus 23 „primary health care centers“ gewonnen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Teilnehmer Raucher oder Exraucher sein und eine „Raucherkarriere“ von mindestens 20 Pack-Years aufweisen, sie durften an keiner zuvor diagnostizierten Lungenerkrankung leiden, durften nicht in den vier Wochen vor der Studiendurchführung an einem Atemwegsinfekt erkrankt sein und keine Inhalativa einnehmen. Die rekrutierenden Ärzte fragten nach Symptomen, die für eine chronische Atemwegserkrankung sprechen könnten. Als Indikator für eine Atemwegsobstruktion,

welche nachfolgend per Tischspirometrie geprüft wurde, wurde eine FEV1 < 80% festgelegt. Es wurden finnische Referenzwerte zugrunde gelegt. Von Juni 2005 bis März 2006 wurden 611 Raucher oder Exraucher in einer Altersspannbreite von 27 – 83 Jahren gewonnen, 64,2% davon waren männlich und 19% Exraucher. Eine FEV1 < 80% wurde bei 270 (44,6%) der Studienpopulation gemessen. Von diesen wurden wiederum 50 nach unerwähnten Kriterien ausgewählt und einer kompletten Spirometrie – nach Bronchospasmolyse – unterzogen. 47 (90%) erreichten lediglich eine FEV1/FVC < 88% des Sollwertes (nicht gleichzusetzen mit der relativen Einsekundenkapazität); in Finnland gilt dieser Wert als Indikator für eine COPD. Neben der Feststellung, dass die Mikrospirometrie eine einfach, schnell, kostengünstige Methode darstellt, hat man an einem sehr selektiv gewonnenen Kollektiv eine sehr hohe Prävalenz bei Rauchern nachgewiesen.

*Wie diese Population gewonnen wurde, wird nicht erwähnt. Es scheint aber auf der Hand zu liegen, dass hier eine große **Verzerrung durch Selektionsprozesse** vorliegen muss, schließlich wählten 100 verschiedene Ärzte aus 23 verschiedenen Orten insgesamt nur 611 Probanden aus (A.1 und A.4). Von den 270 Patienten mit V.a. Obstruktion wurden auf unerklärte Weise 50 **selektiert** (A.3), die der kompletten Spirometrie unterzogen wurden. Eine weitere Verzerrung erfolgt durch die zugrunde liegende **Leitlinie (B.1)**, bei der eine FEV1/FVC < 88% nach Bronchospasmolyse eine Obstruktion bedeute, was zu einer Überdiagnostizierung führen muss.*

#### 11. Yawn et al. 2007, veröffentlicht 2009 (USA):

Durchgeführt wurde diese Multi-Center-Studie in 50 Praxen der Primärversorgung im Zeitraum März bis Oktober 2007. Die Patienten mussten älter als 40 Jahre, Raucher oder Exraucher von mindestens 10 Pack-Years sein und über eine chronische Bronchitis selbst berichten. Dies bedeutete – so den Patienten mitgeteilt - das Vorhandensein von produktivem Husten für mindestens drei aufeinanderfolgende Monate in jedem von zwei aufeinanderfolgenden Jahren. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie regelmäßig bronchodilatierende Medikamente im Zeitraum von sechs Monaten vor der Studie einnahmen, bereits eine COPD diagnostiziert worden war, ein Lungenfacharzt in den letzten drei Jahren eine Untersuchung durchgeführt hatte oder in den letzten fünf Jahren bereits eine Spirometrie erfolgte. Gleiches galt, wenn eine frühere Lungenoperation oder eine signifikante Lungenerkrankung außer chronischer Bronchitis vorlag: Asthma, Lungenkrebs, cystische Fibrose, Lungenfibrose, Bronchiektasie, aktive Tuberkulose,

Sarkoidose oder Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Die Studie umfasste u.a. den MRC-Fragebogen zu obstruktiven Lungenerkrankungen und den ATS-Respiratory-Questionnaire, sowie eine Spirometrie. Als Obstruktion galt eine nach Bronchospasmolyse gemessene relative Einsekundenkapazität  $< 70\%$ . 1238 Patienten wurden in die Studie durch die 50 Praxen nach nicht angegebenem Vorgehen eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 52,9 Jahre, der Anteil männlicher Patienten 45%. Eine Teilnehmerrate wurde nicht angegeben. 1100 (86%) absolvierten alle Studienanteile. Eine COPD wurde bei 26 % der Personen mit chronischer Bronchitis und Raucher- oder Ex-Raucherstatus festgestellt.

*Es wurde eine große, fast unübersichtliche Anzahl von Ausschlusskriterien (A.1) angewendet, die zu einer sehr selektierten Untersuchungspopulation führen musste (A.4). Somit war die Studienpopulation kein Abbild der Normalpopulation in einer Praxis oder gar in der Bevölkerung. Eine Teilnehmerrate wurde zudem nicht angegeben.*

#### 12. Hill et al. 2006-2007, publiziert 2010 (Kanada):

Eine Studie aus drei „Primary Care Sites“. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Teilnehmer mindestens 40 Jahre alt sein und mindestens 20 Pack-Years geraucht haben. Fragebögen, die nach Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten und nach anamnestischen Angaben zu vorbestehenden Atemwegserkrankungen fragten, wurden in den ersten zwei Praxen an alle sich dort aus irgendeinem Grund vorstellende Patienten ausgegeben. In der dritten Praxis wurden alle Praxisbesucher aus der elektronischen Praxisdatenerfassung identifiziert und eine Fragebogenerhebung erfolgte telefonisch. Vier Wochen nach Komplettierung des Fragebogens wurden diese Teilnehmer zu einer Spirometrie eingeladen. Ansonsten erfolgte die weitere Untersuchung identisch wie in den anderen beiden Praxen: Es wurde nicht verlangt, eine eventuell bestehende inhalative Medikation im Voraus abzusetzen. Es wurde ein Handhaltespirometer eingesetzt, Patienten mit  $FEV_1/FVC < 80\%$  und  $FEV_1 < 80\%$  des Sollwertes wurden einer Bronchospasmolyse unterzogen. blieb die relative Einsekundenkapazität unter 70% und die Einsekundenkapazität unter 80% des Sollwertes, so wurde eine COPD als gegeben angesehen. Von insgesamt 8085 Patienten konnten 6356 zur Untersuchung gebracht werden, 1459 davon erfüllten die Einschlusskriterien, davon wurden 1053 (72,2%) einer Spirometrie unterzogen, 1003 (68,7% des Untersuchungskollektivs) hatten eine

auswertbare Spirometrie. Die Prävalenz der COPD betrug 20,7%. Bei 32,7% der COPD-Fälle war die Diagnose bereits vorher bekannt.

*Während in den ersten beiden Praxen die Rekrutierung persönlich erfolgte und alle Patienten, die sich aus irgendeinem Grund in der Praxis vorstellten, eingeladen wurden, dürfte hier die Selektion gering ausgefallen sein. Hingegen erfolgte das Ansprechen der Patienten in der dritten Praxis mittels Nutzung der elektronischen Praxisdaten mit anschließendem Anruf bei den Patienten. Bei solchen telefonischen bzw. Fragebogenerhebungen bei Personen, die sich dabei nicht in der Praxis aufhalten, kommt es immer zu einer **Selbstselektion (A.1 und A.2)** auf Patientenseite (Wilm und Abholz 2008), denn dann wird eher der antworten bzw. auch an der Spirometrie teilnehmen, der sich als – über Symptome – betroffen erlebt. Dafür spricht auch, dass insgesamt relativ wenige teilgenommen haben, so dass der Studien-Zeitraum von 10 auf 16 Monate erweitert wurde. Dies schlägt sich auch in den publizierten Zahlen wieder: In den 3 Praxen gab es insgesamt 8085 Patienten, die sich aus den Patienten zusammensetzten, die die ersten beiden Praxen besucht hatten und denen, welche aus der Datenbank der dritten Praxis später telefonisch kontaktiert wurden. Davon erhielten 6552 den Screeningfragebogen, nur 1459 Patienten erfüllten danach – so angegeben - die Einschlusskriterien der Studie, die jedoch nur in einem Mindestalter von 40 Jahren und einer Raucheranamnese von mehr als 20 Pack-Years bestanden. Von diesen wurden wiederum nur 1053 (72,2%) einer Spirometrie unterzogen (**A.3**); die restlichen Patienten waren dazu nicht bereit (**Selbstselektion nach A.2**). Von den Probanden wurde nicht verlangt, eine eventuell bestehende inhalative Medikation im Vorhinein abzusetzen. Somit werden aber auch Patienten mit Asthma gemessen worden sein, die aufgrund bestehender Betamimetika-Therapie kaum Reversibilität in der Spirometrie aufgewiesen haben werden und somit fälschlich als COPD-Patienten gewertet worden sein können (**indirekt damit B.2**). COPD wurde nach GOLD diagnostiziert.*

#### 13. Miedinger et al. 2010 (Schweiz):

Es wurde in dieser Studie die Qualität der durch Allgemeinmediziner durchgeführten Spirometrien beurteilt, sowie die Prävalenz von Atemwegsobstruktionen ermittelt. Dazu wurden 1800 Hausärzte aus dem schweizer Ärztereister kontaktiert. „Nicht-Antwortende“ wurden kein zweites Mal kontaktiert. Auch wenn ein Praxisspirometer vorhanden war, wurde ein bestimmtes Spirometermodell kostenlos zur Verfügung ge-

stellt, dass die Ärzte am Ende der Studienzeit behalten durften. Die teilnehmenden Mediziner und ihre Praxishilfen wurden durch den Gerätehersteller geschult, wie eine Spirometrie nach ATS-Kriterien durchzuführen sein sollte. Jeder der gewonnenen 440 Ärzte sollte mindestens 60 Probanden gewinnen, die aus irgendeinem Grund ihren Hausarzt konsultierten, mindestens 40 Jahre alt waren und rauchten. Zur Spirometrie wurden die ATS-Kriterien als Referenz zugrunde gelegt, die Atemwegsobstruktion wurde nach GOLD kategorisiert, jedoch ohne Bronchospasmolyse. Für Patienten unter 70 Jahren galt eine FEV1/FVC < 70% als Obstruktion, für 70-80-jährige Patienten < 65% und für über 80-Jährige < 60% (nach Hardie et al. 2002). Die 440 Hausärzte führten 30991 Spirometrie-Untersuchungen durch. Nachdem Doppelmessungen, Messungen von Patienten ohne erfüllte Einschlusskriterien abgezogen worden waren, blieben 24995 übrig. Bei nur 60% dieser, also bei 15084, lag eine auswertbare Spirometrikurve vor. Von diesen wiederum waren für nur 55% (8301) auch die Fragebögen komplett ausgefüllt. Bei 29% der Raucher über 40 Jahren (mittleres Alter 54 J.) wurde eine Atemwegsobstruktion festgestellt.

*Es wird weder erwähnt, in welchem Zeitraum die Probanden gewonnen wurden, noch nach welchen genaueren Kriterien die 440 Ärzte vorgehen. Es wird eine starke **Selektion durch die Ärzte (A.4)** vorgelegen haben: Durch das Studiendesign (A.1) ist anzunehmen, dass die rekrutierenden Ärzte darauf konzentriert wurden, auffällige Patienten zu gewinnen. Ein indirekter Druck könnte auf sie dadurch ausgelöst worden sein, dass sie das Gerät geschenkt bekamen. Die Atemwegsobstruktion wurde nach GOLD kategorisiert, jedoch **ohne Bronchospasmolyse (B.2)**; zugunsten einfacherer Durchführbarkeit der Studie. Nach Hardie et al (2002) wurden für Patienten ab 70 Jahren altersadaptierte Werte für die relative Einsekundenkapazität herangezogen. Nur 60% wiesen eine **akzeptable Spirometrikurve (C)** auf, von diesen waren für nur 55% auch die Fragebögen komplett ausgefüllt und der Grund der Arztkonsultation angegeben, was eine erneute **Selektion (A.2.)** beinhaltet.*

#### 14. Minas et al. 2006-2007, veröffentlicht 2010 (Griechenland):

Nach öffentlicher Bekanntmachung durch lokale Werbung wurde in 15 Primärversorgungszentren („Primary Health Care Center“) zur Spirometrie aufgerufen. Während 18 Monaten, bei Anwesenheit eines Studienkoordinators jeweils in der ersten Woche eines Monats, konnten sich alle Patienten über 30 Jahre untersuchen lassen. Jeder

Teilnehmer füllte einen Fragebogen zu Rauchgewohnheiten, Exposition gegenüber Schadstoffen, vorangegangenen Lungenerkrankungen und chronischen Atemwegssymptomen. Als Raucher wurden solche Probanden eingestuft, die in ihrem Leben mehr als 100 Zigaretten geraucht hatten, als Exraucher diejenigen, die seit mindestens 12 Monaten mit dem Rauchen aufgehört hatten. Eine Spirometrie wurde nach ATS-Standards und -Referenzwerten durchgeführt, die GOLD-Leitlinie lag für die Diagnosestellung einer COPD nach Bronchospasmyse zugrunde. 1868 Patienten konnten für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden, 1715 (91,8%) waren für eine Spirometrie verfügbar. Dabei lagen von 1526 (88,9% der mittels Spirometrie untersuchten Personen) auswertbare Kurven vor. In der Gesamtpopulation der 1526 Teilnehmer betrug die Prävalenz 18,4%, davon waren 31% bekannt. Unter Rauchern und Exrauchern über 30 Jahren betrug die Prävalenz 28,3%.

*Indem die Studie öffentlich bekannt gemacht und für die Teilnahme an Spirometrie geworben wird, erreicht man eine stark **Selbstselektion (A.2)**. Völlig unüblich ist es auch, jemanden zum Raucher zu erklären, weil er in seinem gesamten Leben mindestens 100 Zigaretten geraucht hat (A.1). Allerdings dürfte dies das Kollektiv um reale Nicht-Raucher erweitert haben und damit die Rate unter Rauchern künstlich erniedrigt haben. 11,1% der **Spirometriekurven (C)** waren unbrauchbar.*

#### 15. Broekhuizen et al. 2006 – 2009, 2010 (Niederlande):

Eine FRESCO (From Respiratory Symptoms to COPD) genannte Prävalenzstudie bei mindestens 50 Jahre alten Patienten, die ihren Hausarzt - bei insgesamt 73 eingeschlossenen allgemeinmedizinischen Praxen - wegen eines länger als 14 Tage persistierenden Hustens aufsuchten. Ausschlusskriterien waren eine bereits diagnostizierte COPD oder Asthma, der Verdacht auf eine akute Pneumonie, schwere psychiatrische Erkrankungen oder zum Tode führende Erkrankungen. Erfasst wurden drei aufeinander folgende Winterperioden (2006 bis 2009). Während des ersten Besuches wurden Daten erhoben bezüglich Rauchgewohnheiten, Atemwegssymptomen und Medikamenteneinnahme. Die Patienten wurden körperlich untersucht und eine Lungenfunktionsmessung in einem pulmonologischen Lungenfunktionslabor mittels Spirometrie, Bodyplethysmographie und Messung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO-Testung) durchgeführt. Die Spirometrie wurde vor und nach Bronchospasmyse, sowohl zum Zeitpunkt des Einschlusses als auch 90 Tage danach durchgeführt (weil ja Patienten mit

akutem Husten kamen). Zugrunde gelegt wurden die GOLD-Kriterien, wobei die nach Bronchospasmodolyse gemessene FEV1/FVC nicht ausschließlich für die Diagnose einer COPD herangezogen worden sei, da dieser Wert im Alter abnehme. Gleichzeitig sei aus dem gleichen Grunde in einzelnen Fällen auch die Diagnose einer COPD bei jüngeren Patienten gestellt worden, obwohl die relative Einsekundenkapazität noch grenzwertig normal gewesen sei. Die Diagnose COPD sei in solchen Grenzfällen aus der Kombination von Symptomen, Spirometrie nach GOLD und DLCO-Ergebnissen gestellt worden. Wie oft dies der Fall war wird nicht erwähnt. 400 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen, die Teilnehmerrate bleibt offen. Bei 18 der 400 (4,5%) Patienten waren die Daten nicht komplett, sie wurden ebenso ausgeschlossen wie 29 Teilnehmer mit bekanntem Asthma, so verblieben 353 Teilnehmer. Das Durchschnittsalter derer lag bei 63 Jahren, 45 % waren männlich. Die Prävalenz der bis dahin undiagnostizierten COPD in der Gesamtpopulation betrug 29%, die des Asthma 7%. 261 der 353 Teilnehmer waren Raucher, unter ihnen betrug die COPD-Prävalenz 37,9%.

*Hier besteht ein Problem der Vergleichbarkeit dieser mit anderen Studien aus dem hausärztlichen Umfeld, denn Spezialuntersuchungen wie eine Bodyplethysmographie oder DLCO sind nur durch Lungenfunktionslaboratorien durchführbar und entziehen sich dem allgemeinmedizinischen Praxisalltag. Zudem wird wahrscheinlich eine **Verzerrung durch unterschiedliche Definitionen einer COPD (B.1) und dem Studiendesign (A.1)** zustande kommen. Es wird auch nicht aufgeführt, wie viele Patienten allein nach Spirometrie eine COPD hatten. Gleichzeitig ist die Auswahl des Patientenkontexts problematisch, wurden doch nur Patienten zur Studie zugelassen, wenn sie mindestens 2 Wochen lang persistierenden Husten aufwiesen (A.1). Die Teilnehmerrate wird nicht erwähnt (A.1). Der Einschluss zur Spirometrie erfolgte auf Basis des klinischen Blicks der **jeweiligen Ärzte (A.4, A.3)**.*

#### 16. Canals-Borrajo et al. 2010 (Mallorca, Spanien):

Es wurde die Prävalenz der bislang unentdeckten COPD bei 40- bis 69-jährigen Rauchern in Hausarztpraxen untersucht mittels Medical-Research-Council-Dispnoea-Scale und die Spirometrie vor und nach Bronchospasmodolyse. Der Anteil weiblicher Teilnehmer betrug 47,7%, das Durchschnittsalter 50 Jahre. Ausschlusskriterien waren: bekanntes Asthma, COPD oder andere Lungenerkrankungen, sowie Anwendung von Inhalativa, Spirometrie in den letzten 12 Monaten und Begleiterkrankungen, die eine Kontraindikation für Spiro-

metrie bedeutet hätten; außerdem geistige oder physische Behinderungen, die die Spirometrie beeinträchtigt hätten. Die infrage kommenden Patienten, die ihren Hausarzt im Zeitraum von drei Monaten aufsuchten, wurden nach – nicht näher erläuterten – Zufallsprinzip gebeten teilzunehmen, und die 212 ersten, die die Einschlusskriterien erfüllten und ihr Einverständnis gaben, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 179 war die Spirometrikurve brauchbar, bei 173 wurde eine Bronchospasmolyse durchgeführt. Zugrunde lagen die GOLD-Kriterien, COPD mit  $FEV_1/FVC < 70\%$  nach Bronchospasmolyse wurde in 39 Fällen diagnostiziert, was einer Prävalenz von 22,5% entspricht. *Aufgrund des Einschlusses von Patienten aus einer unklar bleibenden Gesamtheit und nach nicht angegebenen Stichprobenkriterien muss man von einer deutlichen **Selektion (A.1, möglicherweise auch A2)** ausgehen. Die Gewinnung der Teilnehmer wird nicht beschrieben (A.4), eine Teilnehmerrate wird ebenfalls nicht erwähnt. COPD wurde nach GOLD-Kriterien nach Bronchospasmolyse diagnostiziert.*

#### 17. Dirven et al. 2010 (Niederlande):

Eine Prävalenzstudie der undiagnostizierten COPD in zwei Allgemeinarztpraxen mit insgesamt 4200 registrierten Patienten. Alle Patienten zwischen 40 und 75 Jahren, die sich innerhalb zweier Wochen in den Praxen vorstellten, wurden aus dem elektronischen Patientenregister ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit COPD, Asthma, ernsthaften und komplizierten Erkrankungen wie Lungenkrebs, Pneumokoniose, Tuberkulose, Bronchiektasie oder Lungenteilresektion genauso wie Patienten, die einer Sauerstofftherapie bedurften oder die Praxis aus Mangel an Mobilität nicht aufsuchen konnten. Ein Call-Center wurde ausgewählt, um die ausgewählten Personen zu kontaktieren. Im Telefoninterview wurde mittels Respiratory Health Questionnaire das Risiko abgeschätzt, an COPD zu erkranken. Ab 16 Punkten (dies entspreche einem mittleren Risiko) wurden die Patienten durch die Praxishelferinnen angerufen und zur Spirometrie eingeladen. Von 1412 Patienten zwischen 40 und 75 Jahren wurden 1032 Patienten erreicht, 813 beantworteten die gestellten Fragen. Der Anteil von Rauchern in der gewonnenen Gesamtpopulation betrug 49,2%. Nur 67% der Hochrisikogruppe und nur 20% der mittleren Risikogruppe seien einer Spirometrie unterzogen worden, dies entspreche 147 Patienten insgesamt, die dann zur Spirometrie eingeladen worden seien. Wie groß der Anteil der Raucher hier war, kann nicht ersehen werden, die COPD-Prävalenz in der Hochrisikogruppe habe 39,6% und in der mittleren Risikogruppe 15,7%

betragen, von diesen insgesamt 37 COPD-Fällen hätten sechs noch nie geraucht, die übrigen seien Exraucher und aktive Raucher.

*Es ist eine **Selektion durch die Praxishelferinnen (A.4)** zu vermuten, da Patienten nur in der Zeit zwischen 9 und 17 Uhr angerufen wurden. Es ist daher anzunehmen, dass arbeitsfähige (nicht bis 17 Uhr erreichbare) und somit gesündere Probanden unterrepräsentiert sein dürften (A.1): 220 Patienten der passenden Patienten konnte durch das Praxisteam nicht erreicht werden. Den größten Anteil an der Untersuchungspopulation stellten die als Niedrigrisikogruppe bezeichneten Probanden dar: Diese - 69,1% des Kollektivs - wurden zum über die Prävalenz entscheidenden Studienabschnitt - einer Spirometrie - nicht zugelassen (A.3). Es bleibt auch unklar, warum von 251 zur Spirometrie vorgesehenen Teilnehmern nur 149 gemessen wurden (A.1, A.3, A.4). Bei diesem Studiendesign wird die Möglichkeit der **Selbstselektion auf Patientenseite (A.2)** gegeben, denn sie waren bei Telefonanruf nicht vor Ort. Wenn jemand in einem solchen Design einer Studie dann zur Untersuchung in der Praxis zusagt, dürfte er eher etwas mit dem Untersuchungsgegenstand, „Krankheit der Bronchien“, zu tun haben.*

18. Sandelowsky et al. 2005, publiziert 2011(Schweden):

Prävalenz und Schwere der undiagnostizierten COPD sollte hier in einer Gruppe von Patienten, die sich aufgrund der Symptome einer akuten Atemwegsinfektion in einem „Primary Care Setting“ vorgestellt hatten und diese nun – auf nicht weiter erwähnte Weise – zur Teilnahme an ihrer Studie „einladen“ festgestellt werden („Patients were invited to participate [...] when they sought medical attention due to respiratory tract infections. All patients had visited a primary health care center or an urgent primary care unit in a suburban area of Stockholm, Sweden.“). Der Mechanismus der “Einladung” und der Durchführungsort der Studie bleiben unerwähnt, es sei eine aufeinanderfolgende Stichprobe von Patienten mit der ICD-Verschlüsselung für Atemwegsinfektionen aus den „Medical records“ ausgewählt worden. Die Patienten mussten eine Raucherkarriere aufweisen, zwischen 40 und 75 Jahre alt und bislang ohne bekannte Lungenerkrankung sein. Diese Patienten wurden vier bis fünf Wochen nach ihrer Vorstellung wegen akuter Atemwegsbeschwerden telefonisch kontaktiert und erhielten postalisch eine Einladung zu einer Spirometrie, so dass die Lungenfunktion nicht mehr durch den akuten Infekt beeinträchtigt sein konnte. Gemessen wurde nach Referenzwerten der EGKS 93, zeigte

sich eine relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) von weniger als 70%, so wurde eine Bronchospasmodolyse durchgeführt und nach 15 Minuten erneut gemessen. Zugrunde gelegt wurden zur COPD-Diagnosestellung die Kriterien der GOLD. Von 250 in Frage kommenden Patienten waren 198 Raucher, 190 waren bereit zur Teilnahme, zur Spirometrie erschienen 150 Patienten. Davon wiederum verfehlte 1 Patient die weiteren Einschlusskriterien, 11 lehnten die Spirometrie ab, so dass 138 Patienten zur Untersuchung verblieben. Von diesen wiesen 38 eine COPD auf, was einer Prävalenz von 27% entsprach. 50% davon waren weiblich. Der Anteil an Frauen in der gesamten untersuchten Population betrug 55,8%.

*Eine große **Selektion auf Seiten der Studiendurchführenden (A.4 und A.1)** ist zu vermuten, wenn das Patientenkollektiv aus einer aufeinanderfolgenden Stichprobe von Patienten mit ICD-Verschlüsselung einer Atemwegsinfektion gewonnen wurde. Damit handelt es sich um eine Prävalenzbestimmung in einer Atemwegserkrankten Gruppe (A.2). Es wird **nicht transparent**, wie viele Praxen oder Gesundheitszentren eingeschlossen wurden, noch, wie es zu der daraus gewonnenen „Stichprobe“ kam. Diese Patienten wurden telefonisch kontaktiert und erhielten postalisch eine Einladung zu einer vier bis fünf Wochen nach Vorstellung in den Zentren stattfindenden Spirometrie – wurde also noch auf den Anruf reagiert, so konnte erneut **Selbstselektion auf Patientenseite (A.2)** stattfinden.*

#### 19. Mintz et al. 2009, veröffentlicht 2011(USA):

In 36 Primärversorgungszentren in vier Regionen der USA wurde eine Studie zur Erprobung der Praxistauglichkeit eines Lungenfunktions-Fragebogens, des Lung-Function-Questionnaires (LFQ), durchgeführt. Raucher und Ex-Raucher mit mindestens 10 Pack-Years und mit einem Alter von mindestens 30 Jahren, die keine COPD- oder Asthma-Medikation einnahmen und die an keinem substantiellen Lungendefekt litten, wurden in die Studie eingeschlossen. 1400 Ärzte nahmen an der Studie teil und gewannen 4956 Patienten. Wie es zu dieser Auswahl von etwa 3 Patienten pro Praxis kam, wird nicht angegeben. Davon füllten 2284, also 46%, den Fragebogen aus, aber nur 1575 taten dies vollständig. Ein Fragebogenpunktestand von 18 oder weniger habe eine gesteigertes Risiko für das Vorliegen einer Atemwegsobstruktion suggeriert und zu Zulassung zur Spirometrie geführt, welche nach ATS/ERS-Standards durchgeführt wurde. Die Definition einer COPD wurde nach GOLD-Kriterien und nach durchgeführter

Bronchospasmyse ermittelt. 1216 Patienten erreichten 18 Punkte und weniger, davon aber vervollständigten nur 849 die Spirometrie nach Bronchospasmyse mit auswertbarem Kurvenverlauf. Die Prävalenz der COPD unter diesen Patienten, die 16% des eigentlichen Ausgangskollektivs ausmachten, betrug 17,9%.

*Nur 46% vervollständigte Fragebögen, eine niedrige Teilnehmeranzahl bei einer großen Anzahl Ärzte, nur 69,8% korrekt durchgeführte Spirometriemessungen und eine möglichst große geforderte Betroffenheit durch Krankheitsbeschwerden stellen **mindestens vier große Selektionsprozesse (A.1, A.3, A.4, C) auf Seiten der Durchführenden** dar. Unklar ist, wie viele Patienten sich in den Zentren vorstellten, die über 30 Jahre, Raucher und weniger schwer betroffen gewesen sind.*

#### 20. Ulrik et al. veröffentlicht 2011 (Dänemark):

Prävalenzuntersuchung in der Risikogruppe der Raucher, Erhebungszeitraum nicht angegeben. Es sollten von mindestens 300 Hausärzten je mindestens 30 aufeinanderfolgende Patienten ab 35 Jahren untersucht werden, die Raucher, Exraucher oder beruflich Schadstoffen ausgesetzt sein mussten und mindestens eines der Atemwegssymptome Dyspnoe, Husten, Keuchen, Auswurf und / oder sich wiederholende Atemwegsinfekte aufweisen sollten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht im Stande waren, an einer Spirometrie teilzunehmen, oder bei denen bereits Asthma, COPD oder eine andere Lungenerkrankung diagnostiziert worden war. Die Datenerhebung schloss einen Fragebogen und eine Spirometrie ein, die von jedem Allgemeinmediziner in seiner eigenen Praxis durchgeführt werden sollte. Es nahmen 335 Hausärzte teil. Es wurde die relative Einsekundenkapazität  $< 70\%$  als Hinweis für eine Obstruktion gewertet, auf eine Bronchospasmyse wurde verzichtet. Durch die Ärzte wurde eine nicht angegebene Anzahl an Teilnehmern rekrutiert, von denen 3095 einen kompletten Datensatz aufwiesen, 49% davon waren männlich. 65% davon waren noch aktive Raucher, 3 % hatten noch nie geraucht. Atemwegsobstruktion wurde bei 1079 Teilnehmern, die mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen, diagnostiziert, was einer Prävalenz von 34,8% entspricht.

*Die Verzerrung durch **mehrere Selektionsmöglichkeiten auf Seiten der Ärzte** liegt auf der Hand: Nur ein Drittel der vorher als Ziel gesetzten 30 Patienten pro Hausarzt wurden gemessen (A.1). Jeder der **Ärzte konnte die Patienten** nach eigenen Gesichtspunkten*

*aussuchen (A.4). Bei 335 durchführenden Ärzten ist zudem **keine Möglichkeit zur Qualitätssicherung (C)**. Es wurde die relative Einsekundenkapazität  $< 70\%$  als Hinweis für eine Obstruktion gewertet. Es wurde aber **keine Bronchospasmodolyse (B.2)** durchgeführt.*

#### 3.2.2 Studie mit mittelgradigem Bias

Price et al. 2006 (USA und Schottland):

Es sollte ein symptomorientierter Fragebogen auf seine Anwendbarkeit als Screeningverfahren in der primären Gesundheitsversorgung (primary health care) untersucht werden. Die mindestens 40 Jahre alten Teilnehmer wurden per Zufall aus Praxisdateien ausgewählt, es wurde allerdings nicht erwähnt, welchen Umfang diese Dateien hatten oder wie groß das Einzugsgebiet der Praxen war. Waren die Patienten aktive oder ehemalige Raucher und waren bei ihnen keine schon bestehenden Lungenerkrankungen bekannt, so wurden sie dem Studienarm A zugeteilt. Waren Lungenerkrankungen bereits bekannt, zählten sie zu Studienarm B, unabhängig von der Raucherkarriere. Ausgeschlossen wurden darüber hinaus Patienten, die an einer akuten Herzerkrankung litten. Es wurden in Aberdeen 3161 und in Denver 14200 Einladungen verschickt, von denen insgesamt nur 1631 beantwortet wurden, was einer Teilnehmerrate von 9,4% entspricht. Ein 54 Fragen umfassender Bogen zu u.a. Symptomen und Rauchgewohnheiten musste von jedem Teilnehmer ausgefüllt werden, anschließend erfolgte eine spirometrische Messung. Als Referenzen für die Lungenfunktionswerte galten die der ATS, die Diagnostik einer Atemwegsobstruktion folgte den Richtlinien der GOLD. Der weiter untersuchte Studienarm A umfasste eine Population von 898 Patienten, von denen 818 (91,1%) ein brauchbares Spirometrie-Ergebnis aufwiesen. Am englischen Standort betrug die Prävalenz der COPD bei über 40-jährigen Rauchern 21,9% und in Amerika 16%.

*Den potentiellen Probanden wurde die Möglichkeit zur **Selbstselektion (A.2)** gegeben: Auf die 17361 Anschreiben in beiden Ländern antworteten auch nur 1631 (9,4%). 1562 (8,9% der Eigeladenen) absolvierten die Messungen. 80 Spirometrie-Ergebnisse seien unbrauchbar gewesen. Diese Studie wurde in die Gruppe der mittelgradigen Verzerrung eingestuft, da zwar nur ein Mechanismus (A.2) offensichtlich scheint, dieser jedoch erheblich ist.*

#### 3.2.3 Studien mit geringem Bias

##### 1. Dales et al. 2006 (Kanada)

In dieser Studie wurde die Prävalenz von Atemwegsobstruktionen im Allgemeinen gemessen. Es wurden ländliche Praxen angeschrieben, die in 2 Stunden Fahrzeit von Ottawa, Ost-Ontario erreicht werden konnten. Die ersten acht Praxen, die antworteten, nahmen teil. Die Einwohnerzahl der 8 Gemeinden reichte von 1206 bis 4406, in jeder Praxis waren 1 bis 7 Ärzte tätig. Teilnehmen konnte jeder Patient, der die Praxis betrat, unabhängig vom Grund des Besuchs, mindestens 35 Jahre alt war und im ganzen Leben mindestens 20 Packungen Zigaretten geraucht hatte. An der Praxis-Rezeption erhielt jeder Teilnehmer einen kurzen Fragebogen, der Alter, Rauchgewohnheiten und eine Einverständniserklärung zur Teilnahme beinhaltete. Danach wurde durch die Patienten der Fragebogen ausgefüllt, der Fragen aus dem ATS-Questionnaire zum Rauchen, Atemwegssymptomen und bereits diagnostizierten Atemwegserkrankungen beinhaltete. Es folgte eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie. Insgesamt nahmen 1046 Patienten teil, 47% Frauen. 1034 wiesen eine auswertbare Spirometrikurve auf. Wie groß die Teilnehmerrate - gemessen an angeworbenen Patienten - war, wie viele Tage pro Praxis Messungen durchgeführt wurden und in welchem Zeitraum die Studie stattfand, wurde nicht angegeben. Als Referenzwerte für die gemessenen Lungenfunktionswerte galten die von Knudson et al.: Als Atemwegsobstruktion galt demnach ein Wert für  $FEV_1 < 80\%$  vom Sollwert bzw.  $FEV_1/FVC < 70\%$ . Falls einer dieser Fälle auftrat, wurde eine Bronchospasmolyse durchgeführt. Auf diese Weise wurde eine Prävalenz für Atemwegsobstruktionen ermittelt mit 17,4% vor und 13,1% nach Bronchospasmolyse, letzter Wert repräsentiert demnach die Prävalenz der COPD in der untersuchten Population sich zur Teilnahme meldender Personen. Bei 26.5% war die Diagnose dem behandelnden Arzt bereits bekannt.

*Das gewonnene Patientenkollektiv, eine potenziell sehr heterogene Gruppe, wurde durch das entsprechende Praxisteam zur Teilnahme angesprochen – dies stellt eine gute Ausgangsposition dar, denn die sich in der Praxis befindlichen und dort von ihnen bekanntem Personal angesprochenen Patienten erhöht das Verpflichtungsgefühl, an der Studie teilzunehmen (Wilm und Abholz 2008). Die Prävalenz der an COPD erkrankten Teilnehmer von 13,1% wurde nach GOLD-Kriterien bestimmt, nachdem eine Broncho-*

*spasmolyse durchgeführt worden war. Diese Prävalenz ist hoch, zumal die hier definierten Raucher auch im gesamten Leben nur 20 Packungen geraucht haben mussten – also reine Kurzraucher in der Jugend eingeschlossen waren. Dies lässt einen an eine Patientenselektion (A1) bei den Teilnehmern denken. Aber gerade über die Teilnehmer-Rate wird nichts mitgeteilt.*

#### 2. Bednarek et al. 2008 (Polen):

Eine Prävalenzstudie, die in einer von drei Praxen der Primärversorgung eines kleinen Dorfes durchgeführt wurde. Von 4730 Patienten, die in der Praxis registriert waren, wurden alle 2250, die mindestens 40 Jahre alt waren, durch einen Brief des Hausarztes zur Teilnahme eingeladen. Eine Praxishelferin vereinbarte mit den Patienten einen Besuchstermin, für solche, die aus irgendwelchen Gründen die Praxis nicht aufsuchen konnten wurde ein Hausbesuch vereinbart, dies war bei 80 Patienten der Fall. 1960 (87,1%) konnten komplett untersucht werden. Es musste ein Fragebogen zu Belastungen und zu Symptomen einer COPD beantwortet werden, alle wurden einer Spirometrie zugeführt. 92% der per Spirometrie gemessenen Patienten erfüllten die ATS-Kriterien zur Auswertbarkeit derselben. Zwar wurde eine Bronchospasmolyse durchgeführt, jedoch bei sämtlichen Messungen auf eine Nasenklammer verzichtet. In 11% wurde nach Bronchospasmolyse Atemwegsobstruktion festgestellt, bei 9,3% (183) wurde die Diagnose „COPD“ gestellt. Bis dahin war nur in 18,6% dieser COPD-Fälle das Vorliegen der Erkrankung bekannt. In der Gruppe der Raucher betrug die Prävalenz 12,7%.

*Zwar bestand durch den postalischen Aufruf zur Studienteilnahme die Möglichkeit der **Selbstselektion auf Patientenseite (A.2)**, insgesamt konnte aber eine große Teilnehmer-rate von 87,1% erzielt werden, so dass diese Verzerrung weniger ins Gewicht gefallen sein dürfte – nicht zuletzt, weil sich die Mühe gemacht wurde, erneut alle Patienten telefonisch zu kontaktieren und schließlich sogar Patienten, die nicht mobil waren, zuhause aufzusuchen und dort zu messen. Raucher und Exraucher machten insgesamt 54,5% aus – was einer außergewöhnlich hohen Raucherrate entspricht. In dieser Gruppe betrug die Prävalenz der COPD 12,7%. Zwar wurde eine Bronchospasmolyse durchgeführt, jedoch bei sämtlichen Messungen **auf eine Nasenklammer verzichtet**. Somit sind künstlich schlechtere Werte als die realen zu erwarten, sodass die „reale“ Rate niedriger liegen dürfte.*

#### 3. Siatkowska et al. 2006, veröffentlicht 2010 (Polen)

Eine Prävalenzstudie in einer Population von 2450 erwachsenen Patienten in einer Bergwerkregion. Einer von zwei in Zentrum beschäftigten Ärzten war für 1225 Patienten über 18 Jahren zuständig, davon nahmen 1026 Patienten (83,6% der Gesamtpopulation) an der Studie teil. Die Teilnehmer mussten einen Fragebogen nach dem Medical Research Council Questionnaire ausfüllen, der nach Rauchgewohnheiten, Atemwegsbeschwerden, früheren und akuten Atemwegserkrankungen und deren Behandlung, nach früheren Spirometrien, sowie nach kardiovaskulären Erkrankungen fragte. Außerdem wurde eine Spirometrie durchgeführt nach EGKS93 – Referenzwerten, in denen die Diagnose „COPD“ nach GOLD-Leitlinien und nach Bronchospasmolyse gestellt wurde. Von 1026 waren 47,9% männliche, 52,1 % weibliche Teilnehmer, die Altersspannbreite reichte von 18-83 Jahren, 68,5% der Teilnehmer waren über 40 Jahre alt und der Anteil der Raucher und Exraucher an der Untersuchungs-population betrug 55,3%. Die COPD-Prävalenz bei allen Teilnehmern – Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern – über dem 40. Lebensjahr betrug 8,1% und bei den Rauchern und Exrauchern über 40 Jahren 14,8%. Insgesamt waren 90% der an COPD erkrankten Teilnehmer Raucher. 51,6 % der COPD-Patienten wurden noch nie wegen einer Lungenerkrankung therapiert.

*In einer Stichprobe, die etwa die Hälfte der Gesamtgemeinde der über 18 Jährigen betraf, nahmen 1026 Patienten, also 83,6% an der Studie teil. Hier scheint keine nennenswerte Selektion vorzuliegen, da man nicht annehmen kann, dass die andere Hälfte der Gemeinde gezielt aufgrund einer oder einer fehlenden Atemwegssymptomatik den anderen Arzt der Gemeinschaftspraxis aufsucht.*

#### **Nachfolgend: Tabelle 3.2 Übersicht der Studien mit ausgeprägter Verzerrung**

(Legende der Abkürzungen am Ende der Tabelle 3.4)

### 3. Literaturübersicht

Studie	1	2	3	4	5	6
Autor, Jahr	Van Schayck et al. veröffentlicht 2002	Takahashi et al. 2003	Diaz et al. veröffentlicht 2003	Stratellis et al. Veröffentlicht 2004	Clotet et al. veröffentlicht 2004	Geijer et al. Veröffentlicht 2005
Zeitraum der Studie	Keine Angabe	03-08/2000	2001 bis 2002	Keine Angabe	1999 und 2002	Ca. 3 Jahre 1998-2003-2004
Ort der Studie	2 General-Practitioner Landarzt-Praxen. NL	Tohoku-Distrikt, N-Ost Japan, 33 GP, 23 KH	Spanien, Toledo, Gemischte Population über Hausarzt-daten	9 Primary-Healthcare-Centers, Schweden	Spanien, 1 kleines Dorf, keine Angabe bzgl. Rekrutierung	Hausarztpraxen NL, Anzahl unbekannt
Diagnostische Mittel	Fragebogen, Spirometrie	Spirometrie	Spirometrie	Fragebogen und Spirometrie	Spirometrie und Befragung	Spirometrie
Angewandte Diagnostik-Leitlinie	FEV1<80%	GOLD	FEV1/FVC < 0,7	ERS/GOLD	SEPAR und ERS	GOLD
Bronchospasmysetest	Keine Angaben	Keine Angaben	Ja	Teilweise, bei 90% der Obstruktionen	Keine Angabe	Ja
Teilnehmer / Teilnehmerate	201, 30,9%	1168, zur Rate keine Angaben	883 von 1003 = 88,1%	512 von 5332 = 9,6%	1999: 164/177 = 92,7% 2002: 149/177 = 90,9%	2569 von 3763 = 69%
Anteil Frauen/Männer	62% w, 38% m	23,7% w, 76,3% m.	65,8% m, 34,2% w	57% w, 43% m	Von 177 insgesamt 35 (19,8%w),	0 w, 100% m
Anteil der Raucher	alle	41,7% aktive Raucher, 29,8% Exraucher	258 Raucher, 196 Exraucher	Zum Studienzfpkt. rauchten/ Stop vormax. 3 Monate	Alle (mindestens 10 Jahre rauchen)	alle
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	20,5% >40 Jahre Obstruktion	27%	16,4% der Raucher (Ex- und aktiv)	27% nach ERS, 29% nach GOLD	1999: 22% 2002: 34,9%	29,9%
Verzerrungsmechanismen:	A.3 B.1; B.2 C	A.1; A.4 B.2	A.1; A.2	A.1; A.2 B.2 C	A.1; A.2; A.4 B.2	A.2 B.1; B.2 C

### 3. Literaturübersicht

Studie	7	8	9	10	11	12
Autor	Piperno et al. veröffentlicht 2005	Vandevoorde et al. veröffentlicht 2006	Frank et al. veröffentlicht 2006	Rytta et al 2008	Yawn et al. 2009	Hill et al 2010
Zeitraum der Studie	2003-2004	2 Monate	1993-2001, 2002-2003	Juni 2005 – März 2008	März – Oktober 2007	April 2006 – Februar 2007 und Mai - November 2007
Ort der Studie	Frankreich, ausgewählte Hausärzte	6 General-Practitioner Praxen in Belgien	England, Manchester Pat. aus 2 GPs	Finnland, 23 „Health Care Centers“	USA	Kanada, Ontario, „Primary Care Sites“
Diagnostische Mittel	Arztfragebogen, Selektion durch Arzt, Peak-Flow-Messungen	Fragebogen, ver- schiedene Spirometer	ECRH-Questionnaire, Spirometrie	Anamnese, Tischspirometrie	Fragebogen, Spirometrie	Spirometer, Fragebogen, telefonisch
Angewandte Diagnostik- Leitlinie	—	GOLD	GOLD	FEV1 < 80%; FEV1/FVC < 88%/pred.	GOLD	FEV1/FVC<70%; FEV1<80%
Bronchospasmussest	Nein	Keine Angaben	Ja.	Keine Angabe.	Ja.	Ja.
Teilnehmer Teilnahmerate	3411, Rate nicht bekannt	146, keine Angaben zur Teilnahmerate	871/2646 = 32,9%	611, Teilnahmerate nicht bekannt.	1238, Rate nicht bekannt	6356/6552; n. Einschlusskriterien 1053/1459 =7,2,2%
Anteil Frauen/Männer	70,5% m, 29,5% w	38% w, 62% m	Ca. 53% w, ca. 47% m; keine genauen	64,2% m, 35,8% w.	45% m, 55% w.	52% m, 48% w.
Anteil der Raucher	Alle	alle	Keine genauen Angaben	81% Raucher, 19% Exraucher	Alle: 87% aktive Raucher, 13% Exraucher	53,2% aktive Raucher, 46,8% Exraucher
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	92,1%	46,6%	19,8%	44,6% FEV1<80%	26%	20,7%
Verzerrungs- mechanismen:	A.1; A.3; A.4 B.1; B.2	A.3; A.4	A.1; A.2	A.1; A.3; A.4 B.1	A.1; A.4	A.1; A.2; A.3

## 3. Literaturübersicht

Studie	13	14	15	16	17	18
Autor	Miedinger 2010	Minas et al 2010	Broekhuizen et al 2010	Canals-Borraro et al, 2010	Dirven et al. 2010	Sandelowsky 2011
Zeitraum der Studie	Keine Angabe	Januar 06 – Juni 07	Januar 06 – April 09 Winterperioden	Nicht angegeben	2 Wochen	Januar – März 2005
Ort der Studie	Schweiz	Griechenland	Niederlande, östlicher Teil	Spanien, Mallorca	Niederlande	Schweden, Vorstadt von Stockholm
Diagnostische Mittel	Spirometer, Fragebogen	Fragebogen, Spirometer	Untersuchung, Anamnese, Spirometrie, Bedplethismographie	Spirometrie	Telefoninterview, Spirometrie	Anamnese, Spirometrie
Angewandte Diagnostik-Leitlinie	GOLD, Abweichung für Probanden ab 70 J.	GOLD	GOLD, DLCO	GOLD	GOLD	GOLD
Bronchospasmysest	Nein.	Ja.	Ja.	Ja.	Ja.	Ja.
Teilnehmer Teilnahmerate	24995, Teilnehmerrate nicht bekannt.	1868, Teilnehmerrate nicht bekannt	353, Teilnehmerrate nicht bekannt	212, Teilnehmerrate unklar.	1032/1412 (40-75J.) (73,1%) 813/1032(FB)	138 endgültige Teilnehmer, Rate unbekannt.
Anteil Frauen/Männer	57% m, 43% w.	59,1% m, 40,9% w.	45% m, 55% w.	52,3% m, 47,7% w	48,7% m, 51,3% w.	50% m, 50% w.
Anteil der Raucher	Alle aktive Raucher	55,4%	65,3%	Alle.	49,2%	Alle.
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	29% Obstruktion (ohne Bronchospasmyse)	18,4% Gesamt, 28,3% der Raucher.	37,9% Raucher, 29% Gesamt	22,5%	Keine Angabe	27%
Verzerrungsmechanismen:	A.1; A.3; A.4 B.2 C	A.1; A.2 C	A.1; A.3; A.4 B.1 C	A.1; A.4	A.1; A.2; A.3; A.4	A.1; A.2; A.4

### 3. Literaturübersicht

Studie	19	20
Autor	Mintz et al. 2011	Ulrik et al. 2011
Zeitraum der Studie	Februar – Mai 2009	Nicht bekannt
Ort der Studie	USA	Dänemark
Diagnostische Mittel	Fragebogen, Spirometrie	Fragebogen, Spirometrie
Angewandte Diagnostik-Leitlinie	GOLD	Einsekundenkapazität < 70%
Bronchospasmodysetest	Ja.	Nein.
Teilnehmer Teilnahmerate	2284/4956=46,1%(FB) 1575/2284 (LFQ) 849/1216(Spirometrie gut)	3095;Teilnehmerrate nicht bekannt
Anteil Frauen/Männer	51% m, 49%w (v,1216)	49% m, 51% w.
Anteil der Raucher	Alle.	65% aktive Raucher
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	17,9%	34,8% der Gesamtpopulation, über Raucher k. A.
Verzerrungsmechanismen:	A.1; A.3;A.4 C	A.1; A.4 B.1; B.2

### Nachfolgend: Tabelle 3.3 Übersicht der Studie mit mittelgradiger Verzerrung.

(Legende der Abkürzungen am Ende der Tabelle 3.4)

Studie	1
Autor	Price et al. Veröffentlicht 2006
Zeitraum der Studie	Keine Angabe
Ort der Studie	USA und England PHCC
Diagnostische Mittel	Fragebogen und Spirometrie
Angewandte Diagnostik-Leitlinie	ATS und GOLD
Bronchospasmodysetest	Ja
Teilnehmer Teilnahmerate	1631 von 14200 = 9,4%
Anteil Frauen/Männer	50,7% w / 49,3% m
Anteil der Raucher	Raucher und Exraucher ohne respiratorische Erkrankung
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	England 21,9%; USA 16%.
Verzerrungsmechanismen:	A.2

**Nachfolgend: Tab 3.4 Übersicht der Studien mit geringer Verzerrung.**

(Legende der Abkürzungen am Ende der Tab. 3.4)

Studie	1	2	3
Autor	Dales et al. Veröffentlicht 2006	Bednarek et al. 2008	Starkowska et al. veröffentlicht 2010
Zeitraum der Studie	Keine Angabe	Zeitraum unbekannt	2006
Ort der Studie	8 Ländliche Praxen, 2h von Ottawa, Kanada	Polen	Polen, „General Practice“
Diagnostische Mittel	Fragebogen und Spirometrie	Fragebogen, Spirometrie	MRC-Fragebogen, Spirometrie
Angewandte Diagnostik-Leitlinie	FEV1/FVC < 0,7 und FEV1<80%	ATS/ERS	GOLD
Bronchospasmysetest	Ja	Ja	Ja
Teilnehmer Teilnahmerate	1046, keine Angaben zur Teilnahmerate	1960/2250 (87,1%)	1026/1225 =83,6%
Anteil Frauen/Männer	46,6% w / 53,4% m	43% m, 47% w.	52,1% w , 47,9% m
Anteil der Raucher	Alle, die jemals 20 Packungen Zigaretten geraucht haben	1068 Raucher und Exraucher, 54,5%	55,3% Raucher und Exraucher
Prävalenz der COPD unter den Rauchern	13,1% (post-bronchodilatator)	12,7%	14,8% bei Rauchern und Exrauchern > 40 J
Verzerrungsmechanismen:	A.1	A1;A.2	A.1

**Legende zu Tabellen 3.2 - 3.4:**

**SEPAR:** Spanische Gesellschaft für Pulmonologie und Thoraxchirurgie. **m:** männlich, **w:** weiblich. **FEV1:** Forcierte Einsekundenkapazität. **FEV1/FVC:** relative Einsekundenkapazität. **ERS:** Leitlinie der European Respiratory Society. **ATS:** Leitlinie der American Thoracic Society. **GOLD:** Leitlinie der Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease. **DUTCH:** Leitlinie für niederländische Hausärzte. **LFQ:** Lung-Function-Questionnaire. **MRC:** Medical Research Council **FB:** Fragebogen. **PHCC:** Primary Health Care Center

**A.1** Selektion durch den Untersuchungsaufbau

**A.2** Selbstselektion durch die Patienten selbst

**A.3** Selektion darüber, dass Patienten manche Studienverfahren vorenthalten wurden

**A.4** Selektion durch den beteiligten Arzt aufgrund nicht benannter Selektionskriterien

**B.1** Andere als in der vorliegenden Studie verwendete bzw. gültige COPD-Definitionen

**B.2** Fehlender Bronchospasmyse-Test

**C** Verzerrung durch „unbrauchbare“ Spirometrieergebnisse

#### 3.3 Fazit

21 der 24 aufgeführten Studien scheinen aufgrund der aufgezeigten Verzerrungsmechanismen im Sinne der Selbstselektion der untersuchten Patienten, der Selektion der Untersuchten durch den Arzt einerseits, oder durch Abweichungen von Standards bei der Definition der COPD mittels Spirometrie andererseits so sehr verzerrend, dass die am Ende gemessene Prävalenzraten dadurch zu hoch ausfielen. Dabei ist zu betonen, dass bei 20 dieser 21 Studien massive Verzerrungen vorlagen und nur eine mittelgradige.

Lediglich drei Arbeiten verbleiben, die verlässliche Daten zu geben scheinen. Sie werden im Diskussionsteil, Kapitel 6, den Ergebnissen der eigenen Studie gegenübergestellt.

### **4. Methode**

Die Studie wurde im Zeitraum von Februar 2006 bis April 2006 in Lehrarztpraxen des Instituts für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf als Querschnittsstudie durchgeführt. Die Tatsache, dass Lehrpraxen gewählt wurden hat keinen selektiven Einfluss auf die Erfassung von epidemiologischen Daten, da kein Grund zu der Annahme besteht, dass mehr Patienten mit COPD Lehrpraxen als andere Praxen gezielt aufsuchen werden.

#### **4.1 Praxen**

##### 4.1.1 Einschlusskriterien für die Praxen

- Überwiegend kassenärztlich hausärztliche Tätigkeit
- Vorhandensein eines Praxisraumes zur Durchführung des Patienteninterviews und der Lungenfunktionsmessung
- Unterstützung in der Anwerbung der Patienten durch die Praxishelferinnen / den Arzt

##### 4.1.2 Gewinnung der Praxen zur Teilnahme

40 Lehrpraxen des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf wurden angeschrieben, um für die Teilnahme an der Studie zu werben.

Das Anschreiben (s. Abb. 4.1) enthielt Erläuterungen zum kausalen Hintergrund der Studie und informierte über die Einschlusskriterien für Praxen und Patienten. Weiterhin wurde der Ablauf der zwei Studientage je Praxis, der erwartete Aufwand für Patienten, Ärzte und Praxispersonal aufgezeigt und auf Einhaltung des Datenschutzes hingewiesen. In lediglich einer Praxis wurden anstelle zweier Tage versuchsweise vier Tage nach dem beschriebenen Ablauf Messungen durchgeführt.

Schließlich folgte ein Antwortteil (s. Abb. 4.2), den die Praxen zurückfaxen sollten. Für Absagen sollte der gleiche Bogen mit einer kurzen Begründung auf gleichem Wege verwendet werden, damit eine möglichst rasche und genaue Terminvergabe für die Spirometriemessungen an die teilnehmenden Praxen erfolgen konnte.

Düsseldorf, im Januar 2006

**Bitte um Mitarbeit an Forschungsprojekt:  
COPD bei Rauchern in der allgemeinmedizinischen Praxis**

Liebe Frau Dr./ Lieber Herr Dr.,

Wir wenden uns wieder einmal an Sie, weil wir eine sog. Abteilungsstudie vorhaben und Sie um Ihre Mitarbeit dazu bitten.

**Worum geht es?**

Immer wieder lesen wir in den letzten Jahren über eine Zunahme der COPD und darüber, dass die Hausärzte diese übersehen würden und so eine Unterbehandlung stattfindet.

Gibt es wirklich so viele Patienten mit COPD und übersehen wir diese in unserer Praxis?

Wir von der Abteilung sind hier eher skeptisch:

Wir haben daher im Rahmen einer Doktorarbeit folgende Untersuchung geplant, zu deren Umsetzung wir Ihre Mitarbeit erbitten:

Ein Doktorand würde in Ihrer Praxis an **2 aufeinanderfolgenden Tagen** im Zeitraum vom **13.02.2006 bis 31.03.2006** (Termin würde dann mit Ihnen vereinbart, siehe Antwortbogen) allen Patienten **über 40 Jahren, die rauchen oder bis vor einigen Jahren geraucht haben**, ein kleines „**Lungenscreening**“ anbieten. Wir rechnen mit 15 bis 30 Patienten pro Praxis in den beiden Tagen.

Dabei müsste der **Patient** 2 kurze Fragebögen ausfüllen, von denen der eine COPD teilweise schon identifizieren lässt, der andere nach Rauchgewohnheiten fragt.

Danach würde – durchgeführt durch den Doktoranden – eine Peak-Flow-Messung, sowie – unter Nutzung mitgebrachter Spirometrie – eine LuFu erfolgen. Nur wenn Auffälligkeiten dabei zu Tage kämen, würden Sie darüber informiert werden; der Pat. bekäme gesagt, er solle bei Ihnen einen Termin machen.

**Sie selbst** hätten hinterher für **all** die Patienten, die untersucht wurden uns dann bitte kurz anzugeben, ob Lungenerkrankungen bei diesen Patienten bereits bekannt sind.

Dabei ist die Anonymität gewahrt, weil wir nur die in Ihrer Praxis benutzte interne Patientenummer verwenden.

**Ihr Aufwand** besteht also in dieser Diagnose-Angabe (auf die Lunge bezogen) bei etwa 15 bis 30 Patienten sowie der „Ermöglichung“ des Ablaufes an den zwei Tagen: Der Doktorand müsste einen Raum für die LuFu haben. Die Arzthelferinnen müssten zudem die Patienten für die Teilnahme an der Studie gewinnen.

Als **kleines Dankeschön** würden Sie € 150,- erhalten. Da wir nicht industriell gefördert werden, können wir Ihnen leider nicht mehr anbieten.

Wenn wir Ihr **Interesse** geweckt haben, so füllen Sie doch bitte den beiliegenden Antwortbogen auf der Rückseite aus und senden Sie ihn an die dort genannte Faxnummer.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. H. H. Abholz

**Abb. 4.1: Anschreiben an 40 Praxen zur Werbung für die Teilnahme an der Studie**

Adresse der jeweiligen Praxis (bitte einfügen, um die Antwortbögen zuteilen zu können.)

## ANTWORTBOGEN

### zum Thema COPD-Häufigkeit bei rauchenden Patienten

Bitte faxen Sie diesen Antwortbogen ausgefüllt an die  
**FAXNUMMER 0211 - 811 8755**  
der Abteilung für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums  
der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.

- Ja**, ich interessiere mich und bitte um Rückruf zwecks Terminvereinbarung  
(Termine zwischen dem **13. Februar und 31. März 2006**)
  
- Nein**, ich nehme nicht teil, weil (da wir lernen wollen, geben Sie bitte den Grund an): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ .

Falls für Sie die ein oder andere Frage noch offen geblieben sein sollte, notieren Sie bitte ihre Frage(n) in diesem Kasten, Sie werden von uns zurückgerufen:

**Abb. 4.2** : Faxantwortbogen - den die Praxen mit Angaben zu Ihrer Entscheidung zurückfaxen sollten.

### 4.2 Patienten und Ethikvotum

#### 4.2.1 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patienten

- Jeder Patient, der an den zwei Untersuchungstagen die Praxis betrat (dabei war die Untersuchung bewusst vorher den Patienten nicht angekündigt worden)
- Alter 40 bis 70 Jahre
- Raucher seit mindestens 3 Jahren bzw. seit maximal 3 Jahren Nichtraucher
- Einwilligung zur Teilnahme (Einverständniserklärung)

#### 4.2.2 Ausschlusskriterien für die Patienten

- Eine akute Erkrankung, die eine Untersuchung zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Praxis inopportun erscheinen lässt (Brechdurchfall, hochfieberiger Infekt etc.)
- Schwere Herzinsuffizienz NYHA 3 und 4
- Konsumierende Erkrankung mit Lebenserwartung unter einem Jahr
- Patienten mit bereits vorab diagnostizierter COPD bzw. Asthma wurden von den Lungenfunktionsmessungen, jedoch nicht vom Befragungsteil der Studie ausgeschlossen - sie wurden damit in Zahl und Charakterisierung mit erfasst

#### 4.2.3 Begründende Überlegungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

##### *4.2.3.1 Bereits an Lungenerkrankungen leidende Patienten*

Es wurde überlegt, ob Patienten mit bekannten Lungenerkrankungen aus dem Kreis der COPD (chronische Bronchitis, Emphysem) komplett von der Studie ausgeschlossen werden sollten. Da wir aber die Gesamtprävalenz der Patienten mit COPD in allgemeinärztlichen Praxen im Düsseldorfer Raum untersuchen wollten, und ja gerade der Vorwurf der Unterschätzung und mangelhaften Diagnostizierung der Erkrankung im Vordergrund unserer Studie stand, nahmen wir Patienten mit entsprechendem Vorbefund in die Studie auf. Sie wurden jedoch lediglich mittels Fragebogen nach Symptomen und Rauchgewohnheiten befragt. Die Untersuchung mittels Spirometrie erschien als nicht

sinnvoll, da für die Messung sämtliche bronchodilatierende Medikation mindestens eine Woche im Voraus hätte abgesetzt werden müssen, um eine Werteverfälschung zu vermeiden: Zumindest eine korrekte Zuordnung zu einem COPD-Schweregrad wäre unter langjähriger bronchodilatierender Medikation nicht verlässlich möglich gewesen.

Aufgrund des Studiendesigns – eine den Patienten im Voraus nicht angekündigte Befragung und Lungenfunktionsmessung – war das Absetzen der Medikamente allein schon nicht möglich, denn gerade die Tatsache einer fehlenden Ankündigung war – sowohl zum Erreichen einer repräsentativen Untersuchungsgruppe, als auch zum Meiden von Selbstselektion der Patienten – absolut notwendig. Hinzu kommt, dass eine Unterbrechung der Therapie – nur für eine Prävalenzuntersuchung, also ohne eine für den Patienten diagnostische oder therapeutische Konsequenz – ethisch nicht vertretbar erschien.

### *4.2.3.2 Die Festlegung auf die Mindestzeitdauer des Tabakkonsums bzw. des -verzichtes*

Teilnehmen sollten nur solche Patienten, die seit mindestens 3 Jahren rauchten bzw. seit maximal 3 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben. Hintergrund hierfür war die Überlegung, dass ein Tabakkonsum in einem Zeitraum von weniger als 3 Jahren noch keine nennenswerten Schäden im Sinne einer COPD hervorgerufen haben kann. Fernerhin wollten wir die Untersuchung auf die Personengruppe konzentrieren, die als langjährige Raucher am ehesten gefährdet sein würden, an COPD zu erkranken.

### 4.2.4 Gewinnung der Patienten zur Teilnahme sowie Maßnahmen gegen eine Selbstselektion der Patienten

Um ein möglichst dem Praxisalltag entsprechendes, also nicht selektioniertes Probandenkollektiv zu erreichen, wurden an zwei – in einer Praxis an vier – aufeinander folgenden Tagen alle Patienten, die die Praxen betraten, unabhängig vom Grund ihres Besuches, durch die Sprechstundenhilfen angesprochen, um für die Teilnahme am „Kostenlosen Lungenscreening für Raucher ab 40 Jahren“ zu werben (s. auch Abb.4.3 (Teil 1)).

Um jegliche Selbstselektion der Patienten zu vermeiden, wurde diese Untersuchung den Patienten und in der Praxis vorher nicht angekündigt. Patienten, die aus welchem Grund auch immer etwas über ihre Lungenfunktion erfahren wollten oder umgekehrt eine solche Untersuchung vermeiden wollten, konnten damit nicht gezielt kommen oder fernbleiben. Die Gewinnung der Patienten den Sprechstundenhilfen zu überlassen, sollte sicherstellen, dass die Bereitschaft zur Teilnahme aufgrund der Vertrautheit zwischen Patienten und Arzthelferinnen möglichst groß ausfiel.

Um die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, dass Patienten bei der Befragung übersehen wurden, saß der Doktorand bzw. die studentische Mitarbeiterin im Hintergrund, sobald keine Messungen durchzuführen waren – dies war über den größten Teil des Untersuchungstages der Fall. Darüber hinaus fragten sie stichprobenartig in die Runde der im Wartezimmer oder am Empfang wartenden Patienten, ob sie bereits angesprochen wurden. Auch die Ärzte wiesen die ihnen begegnenden Praxisbesucher auf die Untersuchung hin.

### 4.2.5 Ethik

Es wurde ein positives Ethikvotum der Kommission des Universitätsklinikums im Januar 2006 gegeben. Die Patienten konnten nur teilnehmen, wenn sie eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten; falls eine Bronchospasmolyse nötig wurde, musste auch dazu das Einverständnis des Teilnehmers eingeholt werden (s. Abb.4). Es wurden die Patienten über ihre praxisinterne Patientenummer pseudonymisiert; dies erlaubte ggf. Rückfragen zu Daten über den behandelnden Hausarzt.

## **4.3 Der Ablauf der Studientage in den Praxen**

### 4.3.1 Zeitlicher Ablauf der Studie

Im Januar 2006 wurden 40 Lehrpraxen der Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf angeschrieben. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Februar bis April 2006.

In den teilnehmenden Praxen wurden - wie im Nachfolgenden beschrieben – morgens vor Öffnung der Praxis die Mitarbeiter erneut instruiert und eine Patiententeilnehmerliste ausgelegt. Bei Teilnahme eines Patienten wurde die Wartezeit auf den Arzttermin für die Studienbefragung und -untersuchung des Patienten genutzt. Patienten, die zur Terminabsprache, Rezepterneuerung etc. die Praxis nur kurz aufsuchten, wurden über die Teilnahmeformalitäten informiert und gebeten, sich kurz Zeit zu nehmen. Falls zwei oder mehrere Probanden gleichzeitig teilnehmen wollten, konnten, während die Lungenfunktionsmessungen bei einem anderen Teilnehmer erfolgte, im Wartezimmer schon der Anamnesebogen – soweit vom Verständnis des Patienten her möglich – ausgefüllt werden. Für Aufklärung und Einverständniseinholung des Patienten, sowie Klärung von Fragen auf dem Anamnesebogen und zur Studie wurden pro Patient 5 Minuten veranschlagt. Die Lungenfunktionsmessung, bestehend aus 3 Messdurchläufen für die Spirometrie und 3 Durchläufen für die Peak-Flow-Messung inklusive Erläuterung zur richtigen Durchführung, dauerte ohne Obstruktionsnachweis ca. 15 Minuten. Sollte eine Bronchospasmolyse aufgrund einer Atemwegsobstruktion nötig gewesen sein, verlängerte sich die Testzeit um 5 Minuten für die Erweiterung der Einverständniserklärung aufgrund der Beschreibung der Indikation, der Durchführung und des Nebenwirkungsspektrums des Betamimetikums. Hinzu kamen 15 min Wartezeit bis zum Wirkungseintritt des Salbutamols und weitere ca. 10 min für wiederum je drei Durchgänge von Spirometrie und Peak-Flow-Messung. Somit war pro Patient ohne Atemwegsobstruktion mit ca. 25 Minuten, bei Patienten mit Obstruktion mit ca. 55 Minuten Zeitaufwand bzw. ca. 40 Minuten ohne Wartezeit bis zum Wirkungseintritt zu rechnen (s. auch Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1: Übersicht des Zeitaufwandes pro Teilnehmer**

<b>Zusammenfassung: Übersicht des Zeitaufwandes pro Teilnehmer</b>	
<b>Patientenaufklärung</b>	<b>5-7 Minuten</b>
<b>Messungen (Spirometrie und Peak-Flow-Meter) mit kurzer „Schulung“</b>	<b>20 Minuten</b>
<b>Optional: Betamimetikaufklärung und –gabe</b>	<b>5 Minuten</b>
<b>2. Messung nach Bronchospasmolyse</b>	<b>10 Minuten</b>
<b>SUMME:</b>	<b>SUMME:</b>
<b>Patient ohne Atemwegsobstruktion:</b>	<b>Patient mit Atemwegsobstruktion:</b>
<b>Ca. 25 Minuten</b>	<b>Ca. 45 Minuten ohne Wartezeit</b>

### 4.3.2 Die Patientenregistrierung

Die Patienten wurden nach ihrem Alter befragt und danach, ob sie rauchten oder das Rauchen nicht länger als 3 Jahre aufgegeben hatten. Alter und Geschlecht wurden in der „Teilnehmer- und Nichtteilnehmer-Liste“ (s. Abb. 4.3) durch die Arzthelferinnen vermerkt. War ein Patient zur Teilnahme bereit, wurde die praxisinterne Patientenummer notiert, um - nach seiner Einwilligung – ggf. über die für die Untersucher ja nicht namentlich identifizierbaren Patientendaten mit Einschaltung des Praxisarztes zurückgreifen zu können. Auf diesem Wege wurde die Anonymität des Patienten bei gleichzeitiger Möglichkeit, Daten zusammen zu führen, erreicht.

Im Falle der Nichtteilnahme trotz passenden Alters und Raucheranamnese wurden aus Gründen des Datenschutzes lediglich Alter und Geschlecht vermerkt, sofern die Nichtteilnehmenden dieser Angabe zustimmten. Die Anzahl der Nichtteilnehmer wurde auf jeden Fall vermerkt, um somit später zumindest die Teilnehmerrate errechnen zu können. Wenn es Zeitprobleme gab, entschied der Patient, ob er warten wollte.

Für die im Voraus durchgeführte Teilnehmer-Kalkulation wurde von folgenden Annahmen ausgegangen:

- Pro Tag werden 60 Patienten ab dem 40. Lebensjahr aufwärts pro Praxis gesehen
- von diesen sind etwa 1/3 Raucher
- die Einwilligung wird bei 90 % liegen

Somit war mit ca. 20 Patienten pro Untersuchungstag zu rechnen.

**Hilfestellung zur Teilnahme-Gewinnung von Patienten  
für das „Lungenscreening“**

**Sagen Sie doch z.B.:**

„Wenn Sie Raucher sind oder lange geraucht haben und älter als 40 sind, können Sie hier im Rahmen einer Studie der Uni Düsseldorf kostenlos Ihre Lungenfunktionswerte überprüfen lassen. Dazu müssten Sie nur diese beiden kurzen Fragebögen ausfüllen und im Anschluss werden durch einen Doktoranden der Uni Ihre Lungenwerte gemessen und die Fragebögen kurz besprochen, während Sie auf den Aufruf ins Sprechzimmer/zur Behandlung warten. – Falls sich etwas Auffälliges zeigt, spricht der Doktor später mit Ihnen.“

**Sie müssen herausfinden:**

**1. Die Patientin/der Patient ist Raucher oder hat bis vor 3 Jahren geraucht**

**UND**

**2. Sie / Er ist mindestens 40 Jahre alt**

**Wirklich restlos alle Patienten, die diese Bedingungen erfüllen, müssen bitte mit Alter und Geschlecht auf der Liste vermerkt werden, dadurch wird unsere Studie so genau wie möglich:**

**A. Für diejenigen, die nicht mitmachen wollen, machen Sie bitte in der Spalte der „Ablehner“ auf der Liste ein Kreuz und vermerken Alter und Geschlecht**

**B. Für diejenigen, die mitmachen, tragen Sie bitte die Praxisinterne Patientenummer in die Spalte der „Teilnehmer“ ein**

- **Geben Sie bitte den Fragebogen an teilnehmende Patienten aus.**
- **Die Patienten können diesen im Wartezimmer ausfüllen und dann zur LuFu.**
- **Muß die/der Patient(in) direkt zum Arzt/Ärztin ins Sprechzimmer oder behandelt werden, soll sie/er erst danach zur LuFu.**

**Vielen Dank !!!**

096 / 6

**Abb. 4.3 (Teil 1): Teilnehmer- und Nichtteilnehmerliste**

**Teilnehmer und Nichtteilnehmerliste**

männlich	Weiblich	Alter	TEILNEHMER: MÖCHTE teilnehmen Praxis- Patientennummer:	ABLEHNER: MÖCHTE NICHT teilnehmen
	X	42	✓ [redacted] ✓	
	X	40	✓ [redacted]	
X		45	✓ [redacted] ✓	
X		49	✓ [redacted] ✓	
	X	50		X
X		53	✓ [redacted]	
	X	40	✓ [redacted] ✓	
	X	54	✓ [redacted]	
X		47	✓ [redacted] ✓	
	X	51	✓ [redacted]	
	X	39	✓ [redacted] ✓	
	X	48		X
X		72	✓ [redacted] ✓	
	X	43	✓ [redacted] ✓	
	X	41	[redacted] ✓	
X		41		
	X	72	✓ [redacted] ✓	
	X	47	[redacted] ✓	
X		51	✓ [redacted] ✓	
X		41	✓ [redacted] ✓	
<del>11/11</del>	X	64	✓ [redacted]	
X		43	✓ [redacted] ✓	

am [redacted]  
besuchen  
[redacted] Pat.  
die Praxis

**Abb. 4.3 (Teil 2): Teilnehmer- und Nichtteilnehmerliste** (aus Datenschutzgründen sind die Patientennummern, das Datum der Erhebung und die Besucherzahl geschwärzt).

### 4.3.3 Die Patientenanamnese und Patientenfragebogen

Waren die Patienten mindestens 40 Jahre alt und Raucher, erhielten sie einen Fragebogen, der den ersten Teil des „Saint-George’s-Respiratory-Questionnaires (SGRQ)“ (Jones et al. 1991) (s. Anhang nach dem Literaturverzeichnis) und Fragen nach den Rauchgewohnheiten umfasste. Der erste Teil des „SGRQ“ umfasst die für COPD typischen Symptome Husten, Auswurf, Atemnot und pfeifende Atemgeräusche, sowie deren Häufigkeit. Als Raucher wurden diejenigen bezeichnet, die mindestens seit 3 Jahren rauchten. Exraucher durften nicht länger als 3 Jahre mit dem Rauchen aufgehört haben. Nachdem die Teilnehmer den Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden sie in den Raum gebeten, in dem die weitere Befragung und die Messungen erfolgten.

Der Patient wurde über den Ablauf und Zweck der Studie informiert und darauf hingewiesen, dass er jederzeit seine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie widerrufen könne. Bestand weiterhin Interesse, unterzeichnete der Patient eine Einverständniserklärung (s. Abb. 4.4), die sowohl die Bereitschaft zur Teilnahme als auch das Einverständnis zur Auskunft seines Arztes (anhand der nur in der Praxis gültigen Patienten-Nummer, also pseudonomisiert) umfasste. Ihm wurde versichert, dass seine Daten innerhalb einer klinischen Studie der Abteilung für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf anonym verwendet werden würden. Somit konnte allgemein, aber besonders in Fällen, in denen der Patient nicht sicher beantworten konnte, ob bei ihm COPD oder Asthma bereits diagnostiziert wurde, diese Information über die Ärzte eingeholt werden.

Weiterhin wurde durch den Doktoranden sichergestellt, dass keine Fragen des SGRQs offen blieben und gegebenenfalls Hilfe bei Verständnisschwierigkeiten angeboten. Bei letzterem durfte kein Einfluss auf die Antwort impliziert sein.

Mit Hilfe des „Raucheranamnese-Bogens“ (s. Abb. 4.5), einer Checkliste, die besonders auf die Ausschlusskriterien abhob, wurde der Patient nach vorbestehenden Lungenerkrankungen befragt, sowie ob und welche Medikamente er deswegen erhielt. Zusätzlich wurde vermerkt, wie viele der Patienten bereits eine Lungenfunktionsmessung in der jeweiligen Praxis oder in deren Auftrag erhalten hatten. Zusammen mit dem Symptom-Teil des SGRQ-Fragebogen sollte somit festgestellt werden, wie viele der Raucher mit Atemwegsbeschwerden bereits eine Lungenfunktionsmessung erhalten hatten.

***Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie:  
„Häufigkeit der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)  
bei Rauchern ab 40 Jahren“***

Ich bin über die Vorgehensweise dieser Studie durch Frau Kroll / Herrn Gingter informiert worden und erkläre mich bereit, daran teilzunehmen. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei der **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Abteilung für Allgemeinmedizin** anonym und pseudonymisiert (verschlüsselt) aufgezeichnet werden.

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift der Patientin / des Patienten

***Einverständniserklärung des Patienten zur Inhalation (Einatmung)  
eines Asthmasprays ( $\beta$ 2-Mimetikums) im Rahmen der Studie (s.o.)***

***Für den Fall***, dass die bei mir durchgeführte Lungenfunktionsprüfung eine Lungenerkrankung (Asthma oder chronisch verlaufende Bronchitis) Lungenfunktionsmessung festgestellt wird, erkläre ich mich hiemit bereit, ein handelsübliches ( $\beta$ 2-Sympathomimetikum) zu inhalieren, um damit die Diagnose stellen zu können. Ich bin über die äußerst seltenen Nebenwirkungen (Herzjagen für Minuten) durch Frau Kroll / Herrn Gingter aufgeklärt worden.

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift der Patientin / des Patienten

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift der Doktorandin / des Doktoranden

---

**Abb. 4.4: Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme / zur Bronchospasmolyse**

Patientenfragebogen

Praxisname, behandelnder Arzt:

Praxisinterne Patientenummer:

Datum:

Antwortfelder bitte ausfüllen und Zutreffendes ankreuzen:

1) **Alter** \_\_\_\_\_

2) **Geschlecht:**     männlich  
                           weiblich

3)  **Sie rauchen** (*bitte Anzahl eintragen*) \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag.

**oder**

Sie haben das Rauchen seit (*Bitte geschätztes Datum eintragen*)  
\_\_\_\_\_ **aufgegeben und** seit diesem Zeitpunkt **nicht mehr geraucht.**

4) **Seit wie vielen Jahren rauchen Sie?**

seit weniger als 1 Jahr  
 seit 1 – 3 Jahren  
 seit 3 – 6 Jahren  
 seit 6 – 10 Jahren  
 seit mehr als 10 Jahren

5) **Haben Sie eine Lungenerkrankung (z.B. Asthma bronchiale)?**

Ja, und zwar folgende (*Bitte Erkrankung[en] eintragen*)  
\_\_\_\_\_

Nein  
 weiß nicht

**Abb. 4.5: Patientenfragebogen zur Raucheranamnese**

### 4.3.4 Lungenfunktionsmessung mittels Spirometer

#### *4.3.4.1 Schulung in der Anwendung des Spirometers*

Bei der Übergabe der beiden Spirometer durch die Herstellerfirma wurden beide Tester (Doktorand und studentische Mitarbeiterin) in die Funktionsweise und Bedienung der Geräte eingeführt. Dabei führten sie unter Anleitung des Firmentechnikers Eigenmessungen durch, bis sie die Geräte sicher bedienen konnten. Diese Einführung entsprach im Umfang der, die der Hersteller durch seine Außendienstmitarbeiter bei Arzthelferinnen niedergelassener Praxen durchführt.

Da korrekte Lungenfunktionswerte in der Spirometrie stark von der Patientenmitarbeit abhängen, hospitierten die beiden Durchführenden der Studiensirometriemessungen - der Autor und die studentische Mitarbeiterin - für einen Tag in der Funktionsabteilung der Klinik für Pulmologie und Kardiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dort konnten sie die Arbeit der MTA bei der Lungenfunktionsmessung beobachten, insbesondere in der Ausführung der Atemkommandos. Unter Aufsicht durch die MTA wurden Patienten und Mitarbeiter der Funktionsabteilung, die allesamt freiwillig teilnahmen, durch die Tester mit den Studiensirometern nachgemessen, dabei wurden pro Tester mindestens 5 Probanden erfolgreich gemessen.

Zusätzlich studierten die Tester 2 Fachartikel, die die korrekte Durchführung der Lungenfunktionsmessung beschreiben.

#### *4.3.4.2 Der in der Studie eingesetzte Spirometer*

Der verwendete Spirometer „Screenflow“ der Firma Viasys-Jaeger (eines pro Tester), Baujahr 2005, ist ein Pneumotachograph nach dem Lilly-Prinzip (s. Kapitel 2). Drei Messdurchläufe sind zu absolvieren, die nach den Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (Quanjer et al. für EGKS/ECSC 1993) durch das Gerät ausgewertet werden (s. Abschnitt 4.4). Das Gerät stellt sicher, dass die 3 Messungen nur geringfügig voneinander abweichen. Das von den erzielten Werten her beste Ergebnis wird für die weitere Auswertung verwendet. Weichen die erbrachten Spirometriekurven über einen einprogrammierten Toleranzbereich hinaus ab, zeigt das Gerät dies an und verlangt einen neuen Durchgang mit drei Messungen. Die Vorgehensweise bei der korrekten

Ergebniswahl wird in Abschnitt 4.4 dargestellt. Alle Teilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden einer Spirometrie unterzogen. Geburtsdatum, Größe und Gewicht wurden zur Sollwertbestimmung für die zu messenden Lungenfunktionsparameter in das Gerät eingegeben. Den Patienten wurde vorab erklärt, was von ihnen bei den einzelnen „Atemkommandos“ während der Messungen erwartet würde. Zunächst sollten sie sich aufrecht hinsetzen und sich mit dem Handgriff des Gerätes und dem Atmen durch das Mundstück vertraut machen. Der Patient erhielt eine Nasenklemme, um das Atmen auf den Mund zu beschränken. Dann wurde die Registrierung des Gerätes gestartet, der Teilnehmer sollte das Mundstück mit den Lippen fest umschließen und ruhig ein- und ausatmen. Erst nach mehreren Atemzügen in Ruhe wurde der Patient aufgefordert mit voller Kraft einzuatmen, als ob er Luft holen würde, um Geburtstagskerzen auszublasen. Direkt im Anschluss sollte er lange und kräftig ausatmen, als würde er einen Luftballon mit voller Kraft aufblasen. Um die benötigte Atemstärke zu visualisieren, konnte die Bildschirmdarstellung des Spirometers ein Segelschiff darstellen, das bei korrekt durchgeführtem Atemmanöver von der linken in die rechte Bildschirmecke fuhr, bis in einem Leuchtturm das Leuchtfeuer aufblinkte. Dieses scheinbar verspielte Detail brachte aber bei solchen Patienten brauchbare Lungenfunktionskurven hervor, deren Messergebnisse auch nach mehr als drei Messreihen voneinander stark abwichen, weil sie mit den Anweisungen nicht zurecht kamen.

### 4.3.5 Bronchospasmoanalyse

Wurde eine Obstruktion festgestellt, definiert als  $FEV1/FVC < 70 \%$ , erfolgte eine Bronchospasmoanalyse mittels 2 Sprühstößen mit je 0,1 mg Salbutamolsulfat-Aerosol der Firma Ratiopharm®, Salbutamol-Ratiopharm®. Es wurde dann nach 15 Minuten nochmals eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt (Bronchospasmoanalysetest). Dieser Test hilft, zwischen Asthma und COPD zu unterscheiden: Nach der Inhalation des bronchodilatierenden  $\beta_2$  – Sympathomimetikums wird im Falle einer reversiblen Obstruktion (Asthma) bei erneuter Spirometrie das FEV1 um 0,2 Liter bzw. 15% des Ausgangswertes ansteigen, bei einer irreversiblen Obstruktion (COPD) jedoch nicht bzw. nur darunter liegend (Nationale Versorgungsleitlinie 2006). Den betroffenen Patienten

wurde der Sinn dieser Maßnahme erläutert, auf mögliche Nebenwirkungen des Sympathomimetikums hingewiesen und nach Ausschluss von Bedenken des behandelnden Arztes eine Einverständniserklärung zur Unterzeichnung vorgelegt. Auch hierbei wurde dem Teilnehmer erklärt, dass er die Studie jederzeit abbrechen könne.

### 4.3.6 Peak-Flow-Meter

#### *4.3.6.1 Messung mit dem Peak-Flow-Meter*

Es erfolgten im Anschluss an die Spirometrie 3 Peak-Flow-Bestimmungen mit Peak-Flow-Metern des Typs „Assess<sup>®</sup> plus“ der Firma R. Cegla GmbH & Co. Dabei wurde dem Patienten die Nase mittels einer Klemme verschlossen, dann umschloss er das Mundstück mit den Lippen, inspirierte maximal und expirierte mit subjektiv maximaler Kraft. Dabei war darauf zu achten, dass der Patient die Messskala nicht mit den Fingern blockierte und dass er die Luft nicht hinauspresste, sondern lediglich mit einem kräftigen Stoß in das Gerät ausatmete. Anschließend wurde das Ergebnis auf der Skala abgelesen. Der beste Wert der drei Messungen wurde notiert.

#### *4.3.6.2 Problematik in der Verwendung des Peak-Flow-Meters*

Das Peak-Flow-Meter wurde in der vorliegenden Studie eingesetzt um zu überprüfen, ob es eine einfache, schnelle und kostengünstige Alternative bei Verdacht auf eine obstruktive Lungenerkrankung darstellen kann. In der Fachwelt wird dieses Messinstrument jedoch eher kritisch gesehen, da die Streuung der Messwerte verschiedener Geräte zu groß sind und somit die Sollwerte nicht immer erreicht werden können (Ulmer et al. 2001). Deshalb eignet sich das Gerät eher zur Visualisierung des momentanen Krankheitszustandes für den Patienten selbst, um z.B. die Dosis eines bronchodilatierenden Aerosols festzulegen und bei asthmatischen Erkrankungen ein „Asthmatagebuch“ zu führen, das dem Patienten und dem Arzt zeigt, zu welchen Tageszeiten oder unter welchen Belastungen die krankheitsbedingten Einschränkungen für den Patienten am größten sind. Es ist somit ein Instrument, das sich eher für eine Verlaufsbeobachtung von Asthmatikern eignet. Dennoch sind die Messergebnisse in Kapitel 5 („Ergebnisse“) dargestellt.

### 4.4 Die erfassten Lungenfunktionswerte

Die in Europa am häufigsten verwendeten Formeln für die Berechnung der Sollwerte der Lungenfunktionsparameter (Pellegrino et al. 2005) sind die der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl aus dem Jahre 1993 (Quanjer et al. für ECSC / EGKS, 1993). Dementsprechend werden nach Vorstellung der gemessenen Parameter und den Kriterien der Wahl des besten Messwertes anschließend die entsprechenden Sollwertformeln, nach denen die Berechnung durch das verwendete Spirometer erfolgte, in Tabelle 4.2 dargestellt. Mit Hilfe der durch das Spirometer registrierten Fluss-Volumen-Kurve lassen sich u.a. die langsam (VC) und forciert (FVC) ausgeführte Vitalkapazität, die absolute forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>, auch als „Tiffenau-Test“ bezeichnet), die relative forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC), sowie der Spitzenstoß (Peak-Expiratory-Flow, PEF) messen.

#### 4.4.1 Die Vitalkapazität (VC bzw. FVC)

Die VC ist die Volumendifferenz zwischen maximaler Ein- und maximaler Ausatmung (Hutchinson 1844). Unterschieden werden die inspiratorische und die expiratorische VC. Bei der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) wird zunächst maximal ausgeatmet, worauf die maximale Einatmung erfolgt. Bei der expiratorischen (EVC) erfolgt nach maximaler Einatmung die maximale Ausatmung. Die Atemmanöver können auch forciert durchgeführt werden, man erhält die forcierte Vitalkapazität (FVC), bestehend aus forciert inspiratorischer (FIVC) und forciert expiratorischer Vitalkapazität (FEVC) (Ulmer et al. 2001).

Entsprechend den Vorgaben der ECSC93 (Quanjer et al. 1993) wählt das Spirometer den besten Wert für die Vitalkapazität aus drei technisch zufriedenstellenden Messungen. Der ausgewählte beste Wert darf den zweitbesten nicht um mehr als 5% oder 100 ml übersteigen. Ist die Differenz größer, werden mehr Messungen durch das Gerät gefordert. Sind nach 8 Messungen immer noch zu große Diskrepanzen festzustellen, wird der größte Wert durch das Gerät ausgedruckt mit dem Hinweis, dass kein reproduzierbarer Wert erzielt werden kann.

### 4.4.2 Die Einsekundenkapazität (FEV1)

Die Einsekundenkapazität, auch Ein-Sekunden-Wert (FEV1) genannt, gibt das Volumen an, das in der ersten Sekunde forcierter Expiration ausgeatmet werden kann. Dieser Wert wird am häufigsten als Lungenfunktionsparameter eingesetzt (Ulmer et al. 2001). Da er vom Alter, von der Körpergröße und vom Geschlecht abhängig ist, sollten Auswertungen immer in % der gebräuchlichen Sollwerte angegeben werden (Quanjer et al. 1993). Der FEV1-Wert wird bestimmt durch Stärke und Geschwindigkeit der expiratorischen Druckentwicklung und die der Strömung entgegenwirkenden Widerstände. Hierauf ist seine große interindividuelle Variabilität von +/- 20% zurückzuführen (Ulmer et al. 2001). Die Sollwertformel nach der ECSC93, wie auch in der vorliegenden Studie verwendet, ist Tabelle 4.2 zu entnehmen.

### 4.4.3 Die relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC) bzw. (FEV1/FVC)

Der zuvor erwähnte FEV1-Wert wird auch in % der VC angegeben (Nationale Versorgungsleitlinie 2006; NICE-Guidelines 2004) bzw. in % der FVC (Forcierte Vitalkapazität), wie von der GOLD-Leitlinie gefordert (GOLD 2005). Dieser als Tiffenau-Index bezeichnete Wert gibt weitere Informationen. Auch für den Tiffenau-Index existieren altersabhängige Sollwerte, die aber nicht in den zum Studienzeitpunkt 2006 geltenden Leitlinien der COPD-Diagnosestellung berücksichtigt wurden (s. auch Kapitel 2 zur Altersabhängigkeit). Da innerhalb der 1. Sekunde etwa 80% der VC ausatembar sind, erfasst der 1-Sekunden-Wert über dreiviertel des ersten Teils der VC.

### 4.4.4 Der Peak-Expiratory-Flow (PEF)

Unter dem Peak-Expiratory-Flow (PEF) versteht man die maximale expiratorische Strömung, den sogenannten Spitzenfluss. Der Wert ist abhängig von Größe und Geschwindigkeit der expiratorischen Druckentwicklung über der Lunge und von Widerständen, die der Strömung entgegenstehen. Die Druckentwicklung ist abhängig von der Atemmuskulatur, die Sollwertformel ist deshalb – wie alle Lungenfunktionswerte – alters- und geschlechtsabhängig. Bei Schwäche der Atemmuskulatur, Thoraxdeformitäten und Emphysembildung ist der PEF immer vermindert, bei Obstruktion jedoch erst in

schweren Fällen, worin ein wichtiger Grund dafür liegt, dass PEF allein in der Früherkennung von COPD ungeeignet ist, da Frühstadien übersehen würden (Ulmer et al. 2001).

**Tabelle 4.2: Sollwertformeln nach ECSC/EGKS 93 für die Lungenfunktionsparameter** (Quanjer et al. 1993)

Parameter	Einheit	Männer	Frauen
IVC	L	$6,10H - 0,028A - 4,65$ (SD 0,56)	$4,66H - 0,026A - 3,28$ (SD 0,42)
FVC	L	$5,76H - 0,026A - 4,34$ (SD 0,61)	$4,43H - 0,026A - 2,89$ (SD 0,43)
FEV1	L	$4,30H - 0,029A - 2,49$ (SD 0,51)	$3,95H - 0,025A - 2,60$ (SD 0,38)
FEV1/FVC	%	$- 0,18A + 87,21$ (SD 7,17)	$- 0,19A + 89,10$ (SD 6,51)
PEF	$L \cdot s^{-1}$	$6,14H - 0,043A + 0,15$ (SD 1,21)	$5,50H - 0,030A - 1,11$ (SD 0,90)

**Legende zu Tabelle 4.2:**

**H:** Körpergröße in Metern

**A:** Alter in Jahren

**SD:** Standardabweichung

**L:** Liter

**$L \cdot s^{-1}$ :** Liter pro Sekunde

**IVC:** Inspiratorische Vitalkapazität

**FVC:** Forcierte Vitalkapazität

**FEV1:** Forcierte Einsekundenkapazität

**FEV1/FVC:** Forcierte relative Einsekundenkapazität

**PEF:** Peak-Expiratory-Flow, Spitzenfluss

### 4.5 Die Datenerfassung und -speicherung

Sämtliche erhobenen Patienten-, Fragebogen-, Spirometrie und Peak-Flow-Meter - Messdaten wurden in einer Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 2003) gesammelt. Mittelwerte, Durchschnittswerte und deren Standardabweichung wurden für Alter und Messwerte mit Hilfe des Excel-Programmes errechnet.

Die Excel-Tabelle umfasste pro Zeile einen Patienten, spaltenweise wurden pro Patient folgende Daten erfasst:

Praxisnummer, Patienten-, „Code“-Nummer (aufgrund der Anonymisierung wurde die praxisinterne Patientenummer gewählt), Datum der Messung, Alter des Patienten, Geschlecht (0 = weiblich, 1 = männlich), Raucherstatus (Ja [=1] / Nein [=0] / seit wann Raucher bzw. Exraucher [in Monaten, absolute Zahl, z.B. „12“ für 12 Monate] / Rauchdauer [in Jahren] / Zigarettenmenge pro Tag [1 = 1-5 Zigaretten pro Tag, 2 = 5-10 Zig. pro Tag, 3 = 10-20 Zig. pro Tag, 4 = 1-2 Päckchen pro Tag, 5 = mehr als 2 Päckchen pro Tag]). Dann folgten die Werte des Saint-George-Respiratory-Questionnaires (Jones et al. 1991) jeweils pro Kategorie mit Zahlenwerten 1-5 (1 = an den meisten Tagen der Woche, 2 = an mehreren [mindestens 3] Tagen pro Woche, 3 = vereinzelte Tage [einer, höchstens zwei Tage] pro Woche, 4 = nur bei Erkältung, 5 = nie) für: Husten, Auswurf, Atemnot, Anfallshäufigkeit von Dyspnoeattacken/Hustenattacken, Dauer des schwersten Anfalls, Anzahl „guter Tage“ (also ohne Symptome) pro Woche, Morgenkrise. Es schlossen sich an: Atemwegserkrankung bekannt (ja = 1 / nein = 0), welche Atemwegserkrankung (in Textform), Medikamentöse Therapie (ja = 1 / nein = 0), Name des Medikamentes (in Textform).

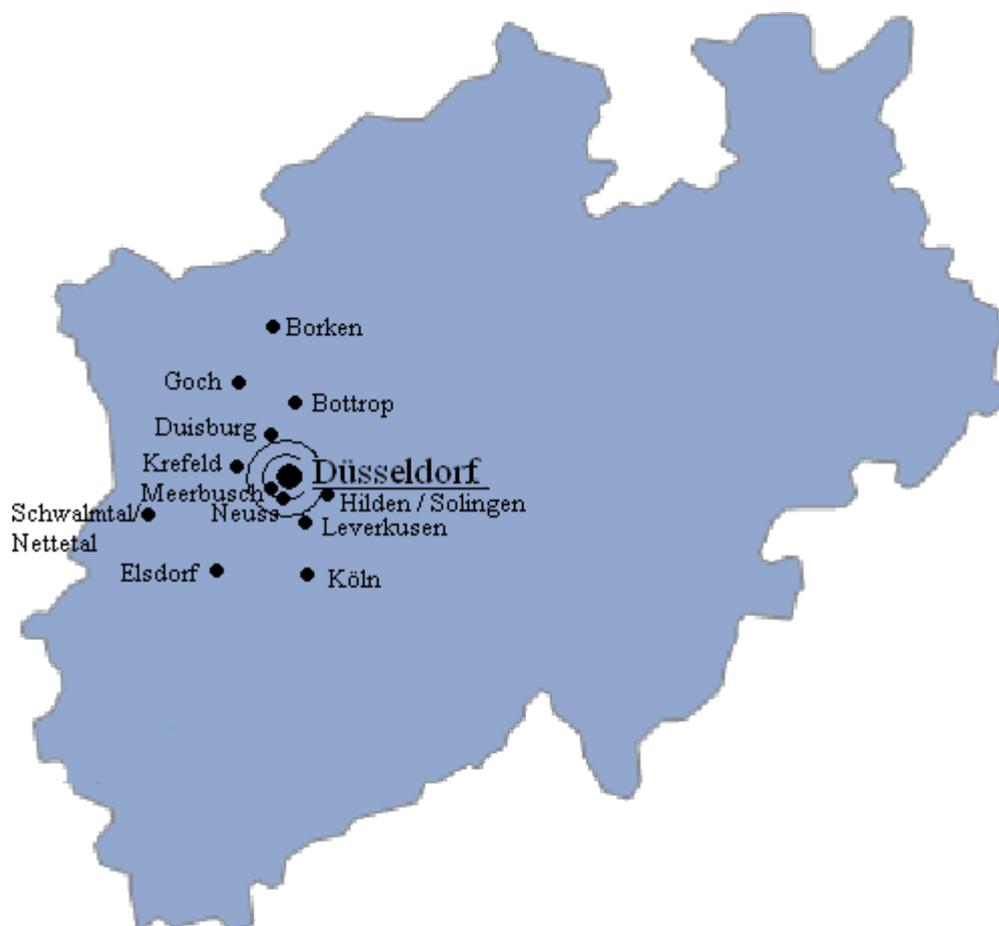
Es folgten die relevanten Spirometrieergebnisse mit jeweils Sollwert, erreichtem Bestwert, % vom Sollwert für FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF des Spirometers und PEF des Peak-Flow-Meters. Im Falle einer Bronchospasmolyse wurde dies für jeden Spirometriewert erweitert durch jeweils Sollwert, Bestwert, % vom Soll und % vom jeweiligen Wert vor Bronchospasmolyse.

Auf diese Weise wurden die Daten übersichtlich gesichert und standen zur Berechnung für Teilnehmerzahl, Altersberechnungen, Mittel- und Durchschnittswernerrechnungen zur Verfügung.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Teilnehmende Praxen

Von 40 angeschriebenen Praxen mit Lehrauftrag der Heinrich-Heine-Universität waren 34 zur Teilnahme bereit, 6 davon hatten jedoch im Studienzeitraum keine Kapazitäten. Die verbliebenen 28 Praxen, maximal 100 Kilometer von Düsseldorf entfernt (s. Abb. 5.1), wurden zwecks Terminabsprache telefonisch kontaktiert und nahmen zu verabredeten zwei Studientagen, bei einer Praxis an vier Tagen an der Studie teil.



**Abb. 5.1:** Lage der teilnehmenden Praxen in NRW

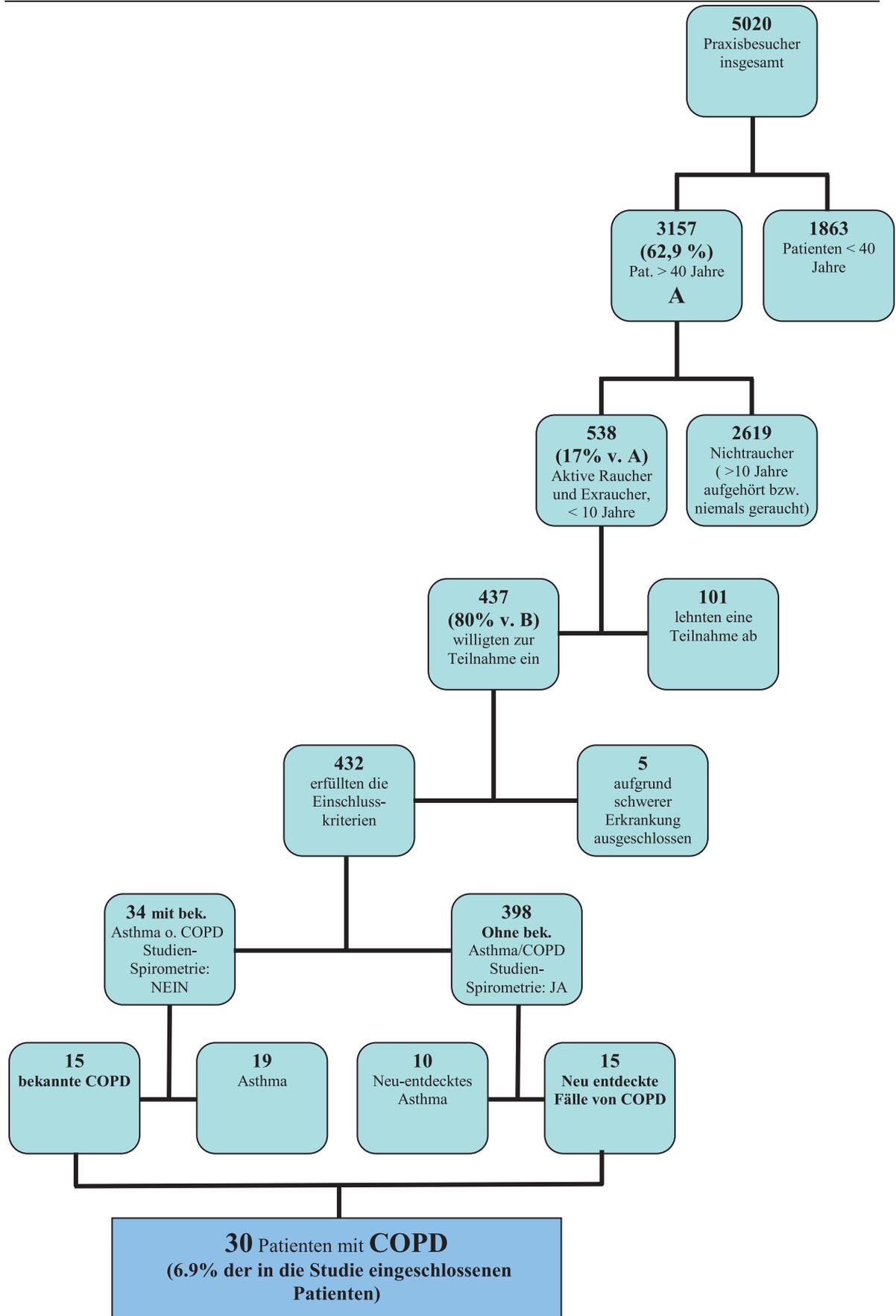
### 5.2 Teilnehmende Patienten

Pro Praxis standen zwei, in einer Praxis (aufgrund für diese Praxis ungewöhnlich niedriger Besucherzahlen) vier aufeinander folgende Messtage zur Verfügung. An den insgesamt 58 Tagen wurden die teilnehmenden 28 Praxen von insgesamt 5020 Patienten besucht – wobei hier nicht die Arztkontakte allein, sondern jeglicher Kontakt (z.B. Blutabnahme, Rezept-Abholen etc. gezählt wurde. Denn alle Patienten, nicht nur die mit Arzttermin, waren potentielle Teilnehmer. Von diesen waren 3157 über 40 Jahre alt. 538 (17%) Patienten über 40 Jahren bezeichneten sich als Raucher. 437 der 538 waren zur Teilnahme an der Studie bereit, die Teilnehmerrate betrug somit 81,2%. Die häufigsten Begründungen derjenigen, die eine Teilnahme ablehnten, waren „keine Zeit“ und „kein Interesse“.

5 Patienten der 437 zur Teilnahme bereiten Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden: Eine Patientin aufgrund Schizophrenie und damit zusammenhängenden Schwierigkeiten, den Fragebogen zu beantworten und die Spirometrie adäquat durchzuführen; zwei Patientinnen aufgrund kürzlich stattgefundener Schilddrüsen-Operationen mit noch frischer Hautnaht. Ein Patient wies eine schwere Herzinsuffizienz auf, bei einer weiteren Patientin war trotz zahlreicher Versuche keine auswertbare Spirometrie durchführbar.

Somit wurden 432 Patienten (80,3% der möglichen Teilnehmer) in die Studie aufgenommen (s. Flussdiagramm, Abb. 5.2).

Bei allen Patienten, bei denen bislang keine der Diagnosen COPD oder Asthma bronchiale gestellt worden war und die keine regelmäßige bronchodilatierende Medikation einnahmen, wurde eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometer durchgeführt. Die 34 Patienten mit bekannter COPD bzw. Asthma bronchiale füllten lediglich den Fragebogen aus. Der Anteil weiblicher Teilnehmer (52,3%) entsprach nahezu dem männlicher Studienteilnehmer (47,7%). Die Altersspannbreite reichte von 40 bis 84 Lebensjahren, das mediane Alter lag bei 51, der Altersdurchschnitt bei 53. 93,3% der Teilnehmer rauchten mehr als 10 Jahre.



**Abb. 5.2:** Flussdiagramm der Probandengewinnung

### 5.3 Spirometrieergebnisse

Da bei 34 Patienten bereits Asthma bzw. COPD bekannt waren, wurde bei diesen keine Spirometrie durchgeführt. Von den verbleibenden 398 Teilnehmern, die einer Spirometrie unterzogen wurden wiesen 28 eine erniedrigte FVC<80% und gleichzeitig eine erniedrigte FEV1<80% auf bei normalem Wert für FEV1/FVC, dies ist im Sinne einer Restriktion zu werten (Greten et al. 2010). Bei weiteren 29 Patienten wurden Werte gemessen, die ohne Kontrolle durch eine bodyplethysmographische Messung nicht eingeordnet werden konnten: bei 8 Patienten war nur FEV1<80% isoliert erniedrigt, die übrigen Messwerte waren normal, bei weiteren 21 Patienten zeigte sich isoliert FVC<80% erniedrigt, bei ebenfalls normalen sonstigen Messwerten.

In 15 Fällen blieb nach Bronchospasmyse FEV1/FVC<70% und FEV1 verbesserte sich nicht relevant, somit um weniger als 200 ml forciert ausgeatmetes Volumen in einer Sekunde. Bei diesen 15 Patienten wurde also nach GOLD eine COPD neu diagnostiziert. In 10 weiteren Fällen kam es nach pathologischen Werten für FEV1/FVC (<70%) zu einer relevanten Verbesserung nach Durchführung der Bronchospasmyse, sowohl für FEV1/FVC als auch FEV1, denn Letztere verbesserte sich um mehr als 200 ml, sodass hier Asthma neu diagnostiziert werden konnte.

### 5.4 Die Prävalenz der COPD

Insgesamt wurden 30 Patienten gefunden, die an COPD erkrankt waren, davon 13 Frauen und 17 Männer. Dies führt zu einer Prävalenz von 6,9 % innerhalb der Gesamtpopulation der an der Studie teilnehmenden 432 Patienten. Hier sind also die bekannten und die neu entdeckten Fälle zusammengerechnet.

In der Untergruppe der 398 Patienten, bei denen bis zum Studienzeitpunkt kein Asthma oder COPD bekannt war und somit eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometer durchgeführt wurde, lag die Rate für neu entdeckte Fälle von COPD bei 3,8% (15 von 398 Patienten).

Die Detektionsrate neuer COPD-Fälle war genauso groß wie die Identifikationsrate durch den Arzt, nämlich jeweils: 50% (15 neu entdeckte COPD-Fälle und 15 bereits bekannte). Alle neu entdeckten Fälle zeigten eine leichte oder mittelschwere COPD, entsprechend GOLD-Stadium 1 mit einer relativen Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) < 70% und

Einsekundenkapazität (FEV1) über 80% (leichtgradig) bzw. FEV1 zwischen 50 und 80% (mittelgradig).

### 5.5 Symptomatik der Patienten mit COPD

Die zur Definition der COPD gehörenden Symptome werden durch den im Kapitel 4 (Methoden) beschriebenen Symptomfragebogen des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ – Jones et al. 1991) erfragt. Diese Symptome sind die „äußerlichen“ Erkennungsmerkmale der Erkrankung, die dem behandelnden Arzt bei Kenntnis der Raucherkarriere seiner Patienten den Schritt erleichtern können, die Verdachtsdiagnose „COPD“ in Betracht zu ziehen. Insgesamt wiesen 43 % aller 30 COPD-Patienten chronischen Husten auf, 37% einen chronischen Auswurf, 50% berichteten über eine Dyspnoe, 37% über Keuchen und Pfeifgeräusche während des Atmens und 13% über mindestens 1 Attacke schwerer Dyspnoe und / oder schweren Hustens pro Jahr (s. Tabelle 5.1). In der Gegenüberstellung der Symptommhäufigkeit der COPD-Patienten von „alten“ und „neuen“ COPD-Fällen (s. Tabelle 5.2) zeigten 9 Patienten keinerlei der o.g. Symptome, davon 3 der bereits bekannten Fälle und 6 der neu diagnostizierten Gruppe. Im Kontrast dazu wiesen 7 Patienten alle 4 durch den SGRQ erfragten Symptome auf, 5 der bekannten und 2 der neu entdeckten „Fälle“. Bei detaillierter Betrachtung wiesen lediglich 4 der 15 neu entdeckten COPD-Patienten einen chronischen Husten auf, nur 3 eine Dyspnoe, aber 9 der bereits bekannten Fälle beklagten einen chronischen Husten und 12 waren regelmäßig dyspnoeisch.

## 5. Ergebnisse

**Tabelle 5.1: Charakteristik der Patienten mit COPD – spirometrische Daten und Ergebnisse des SGRQ**

	<b>COPD Insgesamt</b>	<b>COPD bereits bekannt</b>	<b>COPD neu entdeckt</b>
N	30	15	15
Männlich / weiblich	17 / 13	7 / 8	10 / 5
Alter: Mittelwert (SAW)	61 (11,27)	63 (10,03)	60 (12,72)
<b>FEV1 (L) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	Daten nur f. bislang unauffällige Pat. bestimmt (s.Kap.4)	Daten nur f. bislang unauffällige Pat. bestimmt (s.Kap.4)	<b>2,06 (0,44) / 2,13 (0,46)</b>
<b>FEV (% v.S.) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>65 (8,0) / 67 (8,0)</b>
<b>FVC (L) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>3,39 (0,79) / 3,49 (0,85)</b>
<b>FVC (% v.S.) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>86 (11,0) / 88 (11,0)</b>
<b>FEV1/FVC MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>61,1 (3,64) / 61,6 (3,69)</b>
Chronischer Husten*, n (%)	13 (43,3)	9 (60,0)	4 (26,7)
Chronische Sputum- production, n (%)	11 (36,7)	6 (40,0)	5 (33,3)
Dyspnoe, n (%)	15 (50,0)	12 (80,0)	3 (20,0)
Pfeifgeräusche, n(%)	11 (36,7)	7 (46,7)	4 (26,7)
Mindestens 1 Attacke schwerer Dyspnoe und/oder schweren Hustens pro Jahr, n (%)	4 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)

**Legende zu Tabelle 5.1:**

\* Daten vom St.Georges Respiratory Disease Questionnaire (SGRQ)

FEV1: Einsekundenkapazität (l/sec)

FVC: Forcierte Vitalkapazität (l)

L: Liter

MW: Mittelwert

SAW: Standardabweichung

v.S.: vom adaptierten Sollwert

## 5. Ergebnisse

**Tabelle 5.2: Anzahl an Symptomen bei Patienten mit COPD nach dem SGRQ-Fragebogen: Husten, Auswurf, Dyspnoe, Keuchen – an den meisten, einigen oder wenigen Tagen pro Woche (ausgenommen davon sind solche Symptome, die in der Vergangenheit jeweils im Rahmen eines Infektes aufgetreten waren).**

Anzahl Symptome	COPD-Patienten, die ihrem Hausarzt bekannt sind n = 15	Neu diagnostizierte COPD-Patienten n = 15
0 Symptome	3	6
1 Symptom	4	4
2 Symptome	1	0
3 Symptome	2	3
4 Symptome	5	2

**Legende zu Tabelle 5.2:**

n        Anzahl der Patienten

### 5.6 Die Prävalenz des Asthma bronchiale

Aufgrund der durchgeführten Bronchospasmyse wurden auch Patienten herausgefiltert, die eine Reversibilität ihrer Obstruktion zeigten. Hier konnte also die Diagnose eines Asthma bronchiale gestellt werden. 19 Patienten waren bereits im Vorfeld als Asthmatiker bekannt, aufgrund der regelmäßig eingenommenen Medikation, bestehend aus Corticosteroiden und Betasympathomimetika konnte hier keine Spirometrie erfolgen (s. Kapitel 4). Zusätzlich wurden 10 Patienten mit Asthma bronchiale neu entdeckt, 8 Männer (80%) und 2 Frauen (20%). Somit lag die Prävalenz des Asthma bronchiale bei 29 von 432 Patienten, d.h. 6,7% der Gesamtstudienpopulation. Die Prävalenz innerhalb der Patientenpopulation ohne bislang bekannte Atemwegserkrankungen beträgt 10 von 398, d.h. 2,5%.

### 5.7 Die Symptomatik der Patienten mit Asthma bronchiale

Wie bei den o.g. Patienten mit COPD können auch die Beschwerden der Patienten mit Asthma bronchiale durch den Symptomfrageteil des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, Jones et al. 1991) erfragt werden. Insgesamt wiesen 48,3 % aller 29 Asthmatiker (19 neu entdeckte und 10 bereits bekannte Fälle) chronischen Husten auf, 31% einen chronischen Auswurf, 34,5% berichteten über eine Dyspnoe, 38% über

## 5. Ergebnisse

Keuchen/Pfeifgeräusche während des Atmens und 48,3% über mindestens 1 Attacke schwerer Dyspnoe und / oder schweren Hustens pro Jahr (s. Tabelle 5.4). In der Gegenüberstellung der Symptommhäufigkeit der Asthma-Patienten von „alten“ und „neuen“ Fällen (s. Tabelle 5.3) zeigten 9 Patienten keinerlei der o.g. Symptome, davon 3 der bereits bekannten Fälle und 6 der neu diagnostizierten Gruppe. Im Kontrast dazu wiesen 7 Patienten alle 4 durch den SGRQ erfragten Symptome auf, 5 der bekannten und 2 der neu entdeckten „Fälle“.

**Tabelle 5.3: Charakteristik der Patienten mit Asthma – spirometrische Daten und Ergebnisse des SGRQ**

	<b>Asthma insgesamt</b>	<b>Asthma bereits bekannt</b>	<b>Asthma neu entdeckt</b>
N	29	19	10
Männlich / weiblich	12 / 17	4 / 15	8 / 2
Alter: Mittelwert (SAW)	52 (9,27)	49 (6,96)	58 (10,37)
<b>FEV1 (L) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	Daten nur f. bislang unauffällige Pat. bestimmt (s. Kap. 4: Methoden)	Daten nur f. bislang unauffällige Pat. bestimmt (s. Kap. 4: Methoden)	<b>2,26 (0,47) / 2,63 (0,54)</b>
<b>FEV (% v.S.) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>72 (10,0) / 84 (11,0)</b>
<b>FVC (L) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>3,40 (0,71) / 3,57 (0,73)</b>
<b>FVC (% v.S.) MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>87 (13,0) / 91 (11,0)</b>
<b>FEV1/FVC MW (SAW) vor/nach Bronchodilatation</b>	-----	-----	<b>66,6 (1,95) / 73,4 (2,12)</b>
Chronischer Husten*, n (%)	14 (48,3)	9 (47,4)	5 (50,0)
Chronische Sputumproduction, n (%)	8 (27,6)	6 (31,6)	2 (20,0)
Dyspnoe, n (%)	18 (62,1)	12 (63,2)	6 (60,0)
Pfeifgeräusche, n (%)	18 (62,1)	12 (63,2)	6 (60,0)
Mindestens 1 Attacke schwerer Dyspnoe und/oder schweren Hustens pro Jahr, n (%)	13 (44,8)	11 (57,9)	2 (20,0)

## 5. Ergebnisse

---

### **Legende zu Tabelle 5.3:**

\* Daten vom St.Georges Respiratory Disease Questionnaire (SGRQ)

FEV1: Einsekundenkapazität (l/sec)

FVC: Forcierte Vitalkapazität (l)

l: Liter

MW: Mittelwert

SAW: Standardabweichung

v.S.: vom adaptierten Sollwert

### **Tabelle 5.4: Anzahl an Symptomen bei Patienten mit Asthma nach dem SGRQ-Fragebogen:**

*Husten, Auswurf, Dyspnoe, Keuchen – an den meisten, einigen oder wenigen Tagen pro Woche (ausgenommen davon sind solche Symptome, die in der Vergangenheit jeweils im Rahmen eines Infektes aufgetreten waren).*

Anzahl Symptome	Asthmatiker, ihrem Hausarzt bekannt (n=19)	Neu diagnostizierte Asthmatiker (n=10)
0 Symptome	3	3
1 Symptom	1	1
2 Symptome	4	4
3 Symptome	5	5
4 Symptome	1	6

### **Legende zu Tabelle 5.4:**

n Anzahl der Patienten

## **5.8 Die Messung mit dem Peak-Flow-Meter**

Die Messung mit dem Peak-Flow-Meter soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Die Peak-Flow-Messung zeigte in 93,3% der COPD-Fälle mit einem PEF < 80% des altersentsprechenden Sollwertes eine Atemwegsobstruktion. Damit bestand eine hohe Übereinstimmung mit den über die Spirometrie erhobenen Einordnungen.

Jedoch ungenau bleibt das Peak-Flow-Meter, denn während anhand der Spirometrikurve beurteilt werden kann, ob der Patient eine reproduzierbare und stimmige Leistung erbringt oder ob er nur unmotiviert mit unterschiedlicher Energie ausatmet, misst das Peak-Flow-Meter nur einen einzigen, stark von der Mitarbeit des Patienten abhängigen Wert. Natürlich ist auch die Spirometrie von der Patientenmitarbeit abhängig – allein die Bodyplethysmographie ermittelt deutlich neutraler (Vgl. Kap. 2).

## 5. Ergebnisse

Die Peak-Flow-Messwerte wurden anhand der Formel, die hier (Tabelle 5.5) wiedergegeben ist, beurteilt:

**Tabelle 5.5: Sollwertformeln für PEF nach Quanjer et al. 1993:** European Respiratory Society/Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS 1993)

PEF (m) [Liter/Sekunde]	$6,14 \times \text{Größe(Meter)} - 0,043 \times \text{Alter(Jahre)} + 0,15 (+/-1,99)$
PEF (w) [Liter/Sekunde]	$5,50 \times \text{Größe(Meter)} - 0,03 \times \text{Alter(Jahre)} - 1,1 (+/-1,48)$

**Legende zu Tabelle 5.5:**

m männlich  
w weiblich

**Tabelle. 5.6: Die PEF der COPD-Patienten, gemessen mit dem Peak-Flow-Meter**

Nr.	Geschlecht	Alter	Größe (m)	PEF soll (l)	PEF ist (l)	%
1.	männlich	54	1,86	9,25	5,67	61,3
2.	Männlich	69	1,75	7,93	6,17	77,8
3.	Weiblich	55	1,53	5,67	4,50	79,4
4.	Männlich	42	1,78	7,43	6,17	83,0
5.	männlich	56	1,80	8,79	5,50	62,5
6.	männlich	47	1,74	8,81	6,67	75,7
7.	weiblich	41	1,70	7,02	3,00	42,7
8.	weiblich	66	1,76	6,60	4,50	68,2
9.	männlich	78	1,75	7,54	1,67	22,1
10.	männlich	70	1,70	7,58	4,17	55,0
11.	männlich	71	1,96	9,13	5,00	54,8
12.	weiblich	46	1,65	6,59	4,17	63,2
13.	männlich	76	1,67	7,14	3,33	46,7
14.	männlich	65	1,72	7,91	5,00	63,2
15.	männlich	51	1,88	9,50	7,33	77,2

**Legende zu Tabelle 5.6:**

m Meter bezogen auf die Größe  
l Liter

### 5.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

28 Praxen nahmen an der Studie teil; von 5020 Patienten, die die Praxen an den insgesamt 58 Tagen besuchten, erfüllten 538 die Einschlusskriterien, 432 nahmen an der Studie teil (80,3%), davon waren 51,6% weiblich und 48,8% männlich. Die Altersspannbreite reichte von 40 bis 84 Lebensjahren, das mediane Alter lag bei 51, der Altersdurchschnitt bei 53. 93,3% der Teilnehmer rauchten mehr als 10 Jahre.

Die vorliegende Studie ergab, dass 30 Patienten an COPD erkrankt waren, davon 13 Frauen und 17 Männer. Dies führt zu einer Prävalenz von 6,9 % innerhalb der Gesamtpopulation der Raucher über 40 Jahren. Neu entdeckt wurde die COPD bei 3,8% (15 von 398 Patienten). Die Identifikationsrate lag bei 50% (15 bekannte Fälle und 15 neu entdeckte Fälle von COPD). Alle neu entdeckten Fälle zeigten eine leichte oder mittelschwere COPD, entsprechend GOLD-Stadium 1 mit einer relativen Einsekundenkapazität (FEV1/FVC)  $< 70\%$  bei gleichzeitiger Einsekundenkapazität (FEV1)  $> 80\%$  des Sollwertes (leichtgradig) bzw. FEV1 zwischen 50 und 80% des Sollwertes (mittelgradig). 43% aller 30 COPD-Patienten litten an chronischem Husten, 37% an chronischem Auswurf, 50% berichteten über eine Dyspnoe, 37% über Pfeifgeräusche während des Atmens und 13% über mindestens 1 Attacke schwerer Dyspnoe und / oder schweren Hustens pro Jahr.

Die Peak-Flow-Messung zeigte in 93,3% der COPD-Fälle mit einer PEF  $< 80\%$  des altersentsprechenden Sollwertes eine Atemwegsobstruktion.

19 Patienten waren bereits im Vorfeld als Asthmatiker bekannt. Zusätzlich wurden 8 Patienten mit Asthma bronchiale neu entdeckt, 6 Männer (75%) und 2 Frauen (25%). Die Prävalenz des Asthma bronchiale beträgt 6,25% innerhalb der Gesamtstudienpopulation und bei den Patienten ohne bislang bekannte Atemwegserkrankungen 2,01%.

## **6. Exkurs - Bevölkerungsstudien zur COPD-Prävalenz**

An dieser Stelle soll ein kurzer Einblick in sogenannte Bevölkerungsstudien, also solche gegeben werden, die in der Gesamt-Bevölkerung, nicht nur in der Praxisbevölkerung, die Prävalenz der COPD untersucht haben. Dies war zwar nicht Fokus der vorgelegten Arbeit, soll aber dennoch hier mit der nahe liegenden Frage erfolgen: Sind die Raten aus der Praxis in ihrer Größenordnung mit denen aus Bevölkerungsstudien vergleichbar?

Dafür wurde nach Veröffentlichungen gesucht, die zu etwa der gleichen Zeit wie die Publikation der *eigenen Studie* erschienen sind. Es wurden zwei „landmark“-Studien zum Thema gefunden, die hier exemplarisch näher dargestellt werden sollen. Es handelt sich um die *Burden of Lung Disease Studie*, kurz „BOLD“ genannt (Buist et al. 2005 und 2007), die als Multicenterstudie die Prävalenzen 12 verschiedener Länder und Regionen wiedergibt. Die andere Studie ist die große Meta-Analyse (Halbert et al. 2006), in der für den Zeitraum 1990-2004 62 Studien aus 28 Ländern zusammengebracht wurden.

### **6.1 Die BOLD-Initiative als zeitgleich veröffentlichte Multicenter-Studie**

Die BOLD-Prävalenzstudie (Buist et al. 2007) sollte als große Multicenter-Studie nach einheitlichen Standards und Diagnosekriterien in verschiedenen Ländern den durch COPD sozioökonomisch und gesundheitlich verursachten Schaden messen und vergleichbar machen (Buist et al. 2005). Zugrunde lagen stets ein *standardisierter Fragebogen* der u.a. Alter, sozioökonomischen Faktoren, Arbeitsplatzexposition zu Staub, Rauchverhalten, Vorerkrankungen und Atemwegssymptomen ermittelte und eine anschließende *Spirometrie* mit *Bronchospasmodolyse*, sowie die COPD-Schweregradeinteilung nach *GOLD-Kriterien* (GOLD 2006). Je Land sollte durch die gewonnene Studienpopulation eine Bevölkerungsgruppe von 150000 Menschen *ab 40 Jahren* repräsentiert werden. Voraussetzung dafür war eine repräsentative Stichprobe von mindestens 600 Studienteilnehmern pro Land.

Wie diese zur Teilnahme geworben wurden, wird jedoch nicht als einheitliches Verfahren erwähnt, sodass dies – ja erhebliche Selektionseffekte möglicherweise beinhaltend - anhand der vorhandenen Einzelpublikationen der teilnehmenden Studienorte in anschließender Darstellung nachzuvollziehen versucht wurde.

Die Teilnehmerraten selbst sind durchgehend niedrig, nur einmalig mit 80,5% (Island; Benediktsdóttir et al. 2007) hoch, schlechtesten Falls lag sie bei 14% (USA; Methvin et al. 2009). Es wurden Daten aus weltweit 12 Ländern zusammengetragen.

Die COPD-Prävalenz in den acht westlichen Standards entsprechenden Ländern lag in der Gesamtbevölkerung der über 40-Jährigen (d.h. Raucher, Exraucher und Nichtraucher zusammengenommen) zwischen 13,3% in Deutschland und 26,1% in Österreich bei einer Teilnehmerrate von 59% bzw. 65% in diesen beiden Ländern. Die COPD-Gesamtprävalenz aller Studienorte (darunter auch nicht-westliche Länder) wird in der Übersichtsarbeit (Buist et al. 2007) mit 10,1% angegeben, bezog sich jedoch auf GOLD-Grad 2 (GOLD 2006) und wäre bei Berücksichtigung des GOLD-Grades 1 höher ausgefallen.

Der österreichische Standort (Schirnhofner et al. 2007) war als einziger der 12 Zentren bereits im Literaturverzeichnis der Übersichtsarbeit (Buist et al. 2007) aufgeführt. Wie durch eine PubMed-Suche 2013 mit den Suchbegriffen „BOLD“ und „COPD“ herausgefunden werden konnte, erschienen bis auf zwei für alle übrigen westeuropäischen und nordamerikanischen Studienorte inzwischen auch die Einzelstudien, die im Folgenden kurz vorgestellt und in Tabelle 6.1 verglichen werden:

**Deutschland (Geldmacher et al. 2008):** 2546 Einwohner wurden zusammen mit den Bürgerämtern der Region Hannover als repräsentative Stichprobe ermittelt. Sie wurden postalisch und telefonisch kontaktiert, 683 (26,8%) nahmen teil. Die COPD-Prävalenz betrug 13,2%, die Quote aktiver Raucher 20,6%. Die Prävalenz der COPD unter den Rauchern wurde nur in einem Diagramm (nur ungenau ablesbar) angezeigt und betrug unter männlichen Rauchern nach 0-10 Pack-Years (p.y.) etwa 6,5%, nach 11-20 p.y. ca. 18,3% und nach >20 p.y. ca. 29% und bei Frauen entsprechend ca. 4,2%, ca. 11% und ca. 13,8%.

**Österreich (Schirnhofner et al. 2007):** Durch einen kommerziell zu erwerbenden Datensatz, der für die gesamte Bevölkerung Salzburgs repräsentative Informationen über 63% der Einwohner umfasst habe, wurde eine geschlechts-stratifizierte Probe von 2200 Menschen randomisiert gewonnen und schriftlich zur Teilnahme ins Studienzentrum eingeladen. Die endgültige Teilnehmerquote betrug 60%, die Prävalenz der COPD für Frauen und Männer mit nahezu gleichen Anteilen 26,1%; die Raucherquote 19,2%. Die

Prävalenz unter den Rauchern steige jedoch von Nichtrauchern mit 20,4% auf 36,7% bei Menschen mit mehr als 20 Pack-Years.

**Island (Benediktsdóttir et al. 2007):** Die Studie liegt nur auf Isländisch vor. Im englischen Abstrakt wurden nur grobe Details erwähnt. Eine randomisierte Stichprobe 938 übertwanzigjähriger Einwohner der Region Reykjavik wurde untersucht, deren Gewinnung nicht weiter beschrieben wird. 80,5% davon nahmen teil, die COPD-Prävalenz betrug 18,0%, Raucher werden nicht gesondert aufgeführt.

**Polen (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007):** 800 potentielle Teilnehmer wurden aus einer Zielpopulation von 172667 Menschen randomisiert gewonnen; wie diese geworben wurden, bleibt unerwähnt. 603 (79,1%) nahmen teil, der Anteil weiblicher Teilnehmer betrug 49,8%. Nur die Daten von 526 Teilnehmern waren verwendbar. Die COPD-Prävalenz betrug 22,1%, die Quote aktiver Raucher 29,2%. Die Prävalenz unter Rauchern ist aus einem Diagramm ersichtlich und betrug für Probanden mit 0-9 Pack-Years (p.y.) ca. 8%, mit 10-19 p.y. ca. 24% und mit >20 p.y. ca. 32%.

**USA (Methvin et al. 2009):** In der Region von Südost-Kentucky wurde aus einer Zielpopulation von 325000 Einwohnern eine digitale randomisierte Telefonstichprobe von 15148 Menschen kontaktiert, nur 1046 waren zu erreichen und zu einem Gespräch bereit. Davon blieben 575, die an allen Studienabschnitten teilnahmen. Die Teilnehmerrate betrug nur 25,2%, wird in der BOLD-Übersichtsarbeit (Buist et al. 2007) aber nur mit 14% angegeben. Bezogen auf die ursprüngliche Stichprobe lassen sich gar nur 3,8% (575/15148) errechnen. Der Anteil von Frauen an der Studienpopulation ist mit 59,5% unausgeglichen. Nach Telefonkontakt wurde ein Termin vereinbart, an dem die Untersucher die Probanden zuhause aufsuchten. Die COPD-Prävalenz betrug 19,6%, unter Rauchern 29,2% und die Raucherquote lag bei 25,6%.

**Kanada (Tan et al. 2011):** Durch ein digitales Telefonverfahren wurden aus Listen statistischer Institute 1787 als repräsentativ angesehene Personen kontaktiert, von denen 47,9% teilnahmen und an den Studienort eingeladen wurden. Dort erfolgten das fragebogenbasierte Interview und die Spirometrie, die Raucherquote betrug 13,5%, der

## 6. Exkurs - Bevölkerungsstudien zur COPD-Prävalenz

Anteil männlicher Teilnehmer 42%. Es wurde eine COPD-Gesamtprävalenz von 19,3% ermittelt, aber nicht gesondert für Raucher angegeben.

Nachfolgend werden die BOLD-Einzelstudien in Tabelle 4.1 einander gegenübergestellt. Dabei ist auch bemerkenswert, dass nicht nur die Teilnahmeraten - bis für Island - durchgehend sehr niedrig sind, sondern auch die gefundenen COPD-Raten erheblich unterschiedlich sind.

**Tabelle 6.1: Einzelveröffentlichungen westlicher Länder der BOLD-Studie (2007)** Für alle Studienorte galten die GOLD-Kriterien (GOLD 2005), ein Mindestalter der Teilnehmer von 40 Jahren und die Durchführung einer Bronchospasmyse.

Land	BOLD Deutschland	BOLD Österreich	BOLD Kanada	BOLD USA	BOLD Island	BOLD Polen	BOLD Gesamt
Autor	Geldmacher et al.	Schirnhöfer et al.	Tan et al.	Methvin et al.	Benediktsdóttir et al.	Nizankowska et al.	Buist et al.
Jahr der Veröffentlichung	2008	2007	2011	2009	2007	2007	2007
Teilnahmerate	26,8%	60%	47,9%	25,2% bzw. 14%	80,5%	79,1%	14%USA-78% (Polen)
Verteilung Geschlecht	51,1% m 48,9% w	54,5% m 45,5% w	42% m 58% w	40,5% m 59,5% w	k.A.	50,2% m 49,8% w	45% (Österreich) bis 58% Kanada+USA
Raucherquote	20,6%	19,2%	13,5%	25,6%	k.A.	29,2%	Ja
Prävalenz	13,2%	26,1%	19,3%	19,6%	18%	22,1%	13,3% (BRD)-26,1% (Österreich)
Methode der Patientengewinnung	Daten-sätze von Bürger-ämtern, Post, Telefon	Kommerziell erworbene Daten-sätze, Post, Telefon	Telefon	Telefon, Heimbe-such	k.A.	k.A.	Unter-schiedlich bzw. k.A.

Legende zu Tabelle 6.1:

m: männlich, w: weiblich. k.A.: keine Angabe.

## 6.2 Die Meta-Analyse von Halbert et al. (2006)

Halbert und Mitarbeiter führten für die Jahre 1990 – 2004 eine systematische Suche in der Pubmed-Datenbank nach COPD-Prävalenz erhebenden Bevölkerungsstudien durch. Sie untersuchten dann daraus eine randomisierte Stichprobe von 10% der gefundenen Studien nach den dort verwendeten Methoden und gefundenen Ergebnissen. Es handelte sich dabei um 62 Studien mit Prävalenzangaben zu 28 Ländern. Die aus diesen Studien – und damit aus Ländern weltweit, westliche und andere Länder eingeschlossen - gemittelte Prävalenz der COPD über alle Altersklassen wurde mit 7,6% angegeben; bei den über 40 Jährigen mit ~9-10%.

In den insgesamt 47 Einzelstudien westlicher Länder wurde die COPD-Prävalenz entweder - wie in 21 Studien - *durch Befragung der Teilnehmer allein* (im Interview bzw. durch einen postalisch versendeten Fragebogen) ermittelt oder – bei 24 Studien - durch *spirometrische Messungen* bestimmt. Damit sind diese Studien nicht mit der eigenen vergleichbar. Eine britische Studie (Soriano et al. 2000) untersuchte nur Praxisdatensätze nach COPD-Diagnosehäufigkeit und wurde daher im Folgenden ebenfalls nicht berücksichtigt; eine Studie aus einer litauischen Zeitschrift (Lesauskaite 1998) war nicht erhältlich und konnte daher nicht analysiert werden.

Um eine Vergleichbarkeit mit den eigenen Befunden zu ermöglichen, konnten nur Studien aus westlichen Ländern und nur die jeweils jüngsten der 24 auf Spirometrie basierenden Studien eines jeden Landes berücksichtigt werden (s. hierzu Tabelle 6.2.).

Die Kritik an den Studien wird jeweils *kursiv* dargestellt, die Bias (Verzerrungen) A-D werden an entsprechender Stelle in Klammern angegeben und sind in der Legende zu Tabelle 6.2 erläutert.

Nur eine der Spirometriestudien, die *schwedische Studie (Hasselgren et al. 2001)*, weist eine Spirometrie mit COPD-Definition nach GOLD-ähnlichen Kriterien (GOLD 2005) und eine Untersuchung nach *Bronchospasmolyse* auf und kann zudem eine akzeptable Teilnehmerrate vorweisen. Daher wird hier nur diese Studie etwas näher dargestellt.

In der untersuchten Region wurde aus dem Einwohnerregister jeder Dreißigste zwischen 18 und 72 Jahren ausgesucht, diese 5949 Personen wurden angeschrieben, 80,9% nahmen teil, an der Spirometrie jedoch nur 68,7% der dafür Vorgesehenen. Durch einen post-

lischen Fragebogen wurde die Prävalenz von Atemwegssymptomen, Asthma und COPD erhoben. Nur diejenigen, die Atemwegssymptome angaben, wurden in drei weiterführende Studiengruppen aufgeteilt. Die erste umfasste Teilnehmer mit vorbestehendem Asthma, in der zweiten waren solche ohne Asthma-Vordiagnose, aber mit Symptomen wie wiederholtem Keuchen oder Kurzatmigkeit und/oder Nutzung von Asthmamedikation. Die dritte Gruppe wies nichts der ersten beiden auf, sondern lang anhaltenden Husten und Sputumproduktion. Aus jeder dieser drei Gruppen wurden je 100 Personen randomisiert für eine Spirometrie gewonnen. Aber nur insgesamt 206 (der 300) nahmen dann an der Spirometrie wirklich teil (68,7%). Eine COPD wurde diagnostiziert, wenn  $FEV_1 < 80\%$  des Sollwertes und  $FEV_1/FVC < 70\%$  nach Bronchospasmolyse betragen, entsprechend den BTS-Standards von 1997 (BTS 1997); demnach litten 2,1% an einer COPD.

*Damit liegen wahrscheinlich mehrere erhebliche Bias (Definition der hier genannten Bias: s. Legende von Tabelle 6.2) vor: Selbstselektion durch Fragebogen und Einladung (Bias C) sowie nur Untersuchung schon symptomatischer Patienten (Bias D) - zudem mit teilweise schon vorher bekannter Diagnose.*

Alle anderen Arbeiten der Metaanalyse, die eine Spirometrie durchführten, zeichneten sich durch zahlreiche Probleme aus und sind in *Tabelle 6.2* durchnummeriert dargestellt.

Die Studien 2, 3, 5, 6, 8 und 10 - 12 wiesen eine niedrige Teilnehmerrate auf, was zu einer Verzerrung durch Selbstselektion (*Bias A*) geführt haben wird.

Nur in den Studien 8-10 wurde eine Bronchospasmolyse durchgeführt und somit nur hier Asthma und COPD richtig getrennt (fehlende oder nicht angegebene Bronchospasmolyse entspricht *Bias B*). Nur die Studien 1, 4, 5, 9 und 11 wiesen eine COPD-Definition ähnlich den GOLD-Kriterien (GOLD 2005) auf (von GOLD abweichende COPD-Definitionen wurden als *Bias C* eingeordnet). Studie 9 (Hasselgren et al 2001, s.o.) ist jedoch die einzige davon, die auch eine Bronchospasmolyse durchführte. Für die Studien 8, 10 und 12 ist anzunehmen, dass durch die deutlich von GOLD (GOLD 2005) abweichenden Grenzwerte (*Bias C*) für die relative Einsekundenkapazität (zwischen  $<80\%$  und  $<89\%$ ) eine Überdiagnostizierung stattgefunden hat.

**Tabelle 6.2:** (S. 91 - 92): Spirometriestudien aus der Meta-Analyse von Halbert et al. (2006)

Legende am Ende der Tabelle 6.2 auf S. 92.

Studien-Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Autor Land	Mannino et al. USA	Lange et al. Dänemark	Donato et al. Italien	Bakke et al. Norwegen	Pywaczewski et al. Polen	Dutu und Paun Rumänien	Dickinson et al. GB	Pena et al. Spanien	Hasselgren et al. Schweden
Erhebungszeitraum	1988-1994	1976-1978 / 1981-1983	1990-1992	1985/1987-1989	k.A.	k.A.	k.A.	1996 - 1997	1995
Jahr der Veröffentlichung	2000	1992	2000	1991	2003	1998	1999	2000	2001
Alter der Teilnehmer	> 17 J.	> 20 J.	40 - 59 J.	15 - 70J.	41 - 72 J.	> 18J.	60 - 75J.	40 - 69J.	18-70J.
Teilnehmerrate	k.A., 83,3% Spirometrie	74%/ 70,1%	62% davon 83,1% Spirometrie	90%	57%	k.A.	81%; brauchbare Messwerte	69,2%	80,9%; Spirometrie 68,7%
Verteilung Männer=m; Frauen=w	k.A.	k.A.	50% <sub>m</sub> ; 50% <sub>w</sub>	51,0% <sub>m</sub> ; 49,0% <sub>w</sub>	k.A.	k.A.	47,9% <sub>m</sub> ; 53,1% <sub>w</sub>	48,9% <sub>m</sub> ; 51,1% <sub>w</sub>	50,1% <sub>m</sub> ; 49,9% <sub>w</sub>
Bronchospasmodyse	Nein	Nein	Nein	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Ja	ja
Prävalenz	6,8% <sub>Low</sub> Lung Function	7% <sub>m</sub> ; 4% <sub>w</sub>	15,7% <sub>m</sub> ; 4,4% <sub>w</sub>	5,4%	10,7%	COB: 2,29%	9,9%	9,1%	2,1%
Diagnosekriterien	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 80%	FEV1/FVC < 60%	Abnahme FEV1 bzw. FVC vergleich Exponierte/ nicht Exponierte	FEV1/ FVC < 70%	FEV1/ FVC < 70% +Symptome	k.A.	m: FEV1 < Vorhersage wert -840 ml; w: FEV1 < Vorhersage wert	m: FEV1/FVC < 89%; w: FEV1/FVC < 88%	FEV1/FVC < 70% und gleichzeitig FEV1 < 80% v.S.
BIAS	B); C)	A); B); C)	A); B); C)	B)	B); C)	A); B); C)	A)	A); C)	D)

Studien-Nummer	10	11	12
Autor Land	Leuenberger et al.; Martin et al. Schweiz	Fukuchi Japan	Von Hertzen et al. Finnland
Erhebungszeitraum	1991-1993	2000	k.A.
Jahr der Veröffentlichung	1997/ 1998	2004	2000
Alter der Teilnehmer	18-60J.	>40J.	18 – 65 J.
Teilnehmerrate	59,3%	14%; 9,8% Spirometrie	k.A.
Verteilung Männer=m; Frauen=w	49% <sub>m</sub> ; 51% <sub>w</sub>	52% <sub>m</sub> ; 48% <sub>w</sub>	46,0% <sub>m</sub> ; 54% <sub>w</sub>
Bronchospasmodiolyse	ja	nein	Nein
Prävalenz	CB: 2,0%	10,9% Obstruktion	22% <sub>m</sub> ; 7% <sub>w</sub>
Diagnosekriterien	FEV1/FVC<80% und FEV1<70%	FEV1/FVC <70%	FEV1/FVC <80%
BIAS	A); C)	C)	A); B); C)

**Legende zu Tabelle 6.2:**

**m:** männlich, **w:** weiblich. **FEV1:** Forcierte Einsekundenkapazität. **FEV1/FVC:** relative Einsekundenkapazität. **J:** Jahre. **k.A.:** keine Angabe. **CB:** Chronische Bronchitis. **COB:** Chronisch Obstruktive Bronchitis. **BIAS:** Verzerrungs-Kriterien:

- A) Unübliche COPD-Diagnosekriterien
- B) Fehlen oder Nichterwähnung einer Bronchospasmodiolyse
- C) Geringe Teilnehmerrate bzw. Selbstselektion durch Testvermeidung
- D) Sonstiger Bias, wie z.B. Messung nur bei symptomatischen Personen

**6.3 Fazit**

Insgesamt macht der Überblick über diese repräsentativen Bevölkerungsstudien deutlich, dass auch diese ganz überwiegend erhebliche Bias aufweisen, die ebenfalls fast alle zu einer Prävalenz-Überschätzung führen müssen. Insbesondere die Beteiligungsrate – und damit Selbst-Selektion der Untersuchten, aber auch die fehlende Trennung von „Asthma“ und „COPD“ sind Hauptprobleme.

## **7. Diskussion**

In der hier vorgelegten Studie wurde eine - im Vergleich zu Angaben in der Literatur - niedrige Prävalenz der COPD von 6,9% in der Gesamtstudienpopulation (ab 40 Jahre und Raucher) gefunden, die Hälfte der COPD-Fälle war den behandelnden Hausärzten bereits bekannt. Unter den bis zum Studienzeitraum respiratorisch als bislang gesund (d.h. weder Asthma noch COPD vordiagnostiziert) geltenden 398 Patienten betrug die Prävalenz für die COPD 3,8%. Für Deutschland gibt es mit Stand vom 31.12.2011 keine weitere Studie, zu der die hier gefundenen Daten adäquat verglichen werden könnten.

Die 24, in Kapitel 3 vorgestellten, internationalen Studien, die unter Rahmenbedingungen stattfanden, die denen einer allgemeinmedizinischen Praxis entsprachen oder ähnelten und gezielt nur - oder als Untergruppe - Raucher ab 40 Jahren untersuchten, sowie in sogenannten entwickelten Ländern durchgeführt wurden, zeigen entschieden höhere Prävalenzen, nämlich zwischen 13,1% (Dales et al. 2006) und 92,1% (Piperno et al. 2005).

Allerdings stellte sich bei der die Methodik bewertenden Literaturanalyse (s. Kapitel 3) heraus, dass diese Ergebnisse - insbesondere die mit sehr hohen Raten - aus Studien stammen, die von Design, Durchführung und Definition der COPD mittels Spirometrie mehrheitlich starke Verzerrungen (Bias) aufweisen. Die Art der gefundenen Verzerrungen müssen sich fast alle in der Weise bemerkbar machen, dass es zu künstlich hohen Raten der COPD kommt.

Daher wird im Folgenden nur ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den verbleibenden drei Studien durchgeführt, die nur ein geringes oder kein Verzerrungspotential aufweisen (s. Literaturüberblick, Kapitel 3).

In Kap. 6.3 erfolgte in Form eines Exkurses schon eine Kurzdarstellung repräsentativer Bevölkerungsstudien mit gleicher Untersuchungsfragestellung

### **7.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Studien aus dem der Hausarztpraxis ähnlichen Umfeld, die geringe oder keine ersichtlichen Bias aufweisen**

**Dales et al. 2006** untersuchten die Prävalenz von Atemwegsobstruktionen generell. Da aber eine Prävalenz von 17,4% vor und 13,1% nach Bronchospasmolyse gefunden wurde

und nur letzteres nach GOLD-Kriterien der Diagnose einer COPD entspricht, muss von letzterer Rate ausgegangen werden. Es wurden - wie in der eigenen Studie - die in Frage kommenden Praxen für eine Teilnahme an der Studie angeschrieben; nur die ersten acht Antwortenden wurden ausgewählt. Der Mechanismus der Patientengewinnung und die Durchführung der Spirometrie, inklusive durchgeführter Bronchospasmyse bei nachgewiesener Obstruktion nach GOLD sind mit der eigenen Studie zu vergleichen.

Unklar aber bleibt in dieser Arbeit der Prozentsatz der Teilnehmer an allen Patienten, die einzuschließen in Frage gekommen wären. In der vorliegenden Studie waren es gut 80%. Wären es in der Studie von Dales deutlich weniger gewesen, dann hätte eine Selbstselektion der - so ist es plausibel anzunehmen - kränkeren Patienten mit Problemen der Bronchien stattfinden können. Dies hätte dann allein schon zu einer höheren Prävalenz beitragen können. Aus der Arbeit aber ist nicht zu erfahren, ob es durch eine niedrige Beteiligung eine solche Verzerrungsmöglichkeit gab.

Ein anderer, sehr eindeutiger und von den Autoren auch zugegebener Bias ist darin zu sehen, dass ein Teil der Patienten mit zuvor bekanntem Asthma in die Prävalenz eingerechnet worden sein muss, denn es wurde kein Reversibilitätstest nach Absetzen der pulmonalen Vormedikation vorgenommen und immerhin 18,9% der Teilnehmer standen unter einer anti-obstruktiven Therapie.

In der vorliegenden Studie hingegen, wurden alle unter Medikation stehenden Patienten so zugeordnet, wie sie vom behandelnden Arzt eingeordnet waren: Asthma oder COPD. Dales listet zwar die vordiagnostizierten Fälle auf: 26,5% der Untersuchten hatten danach schon eine oder mehrere der Diagnosen Asthma, COPD, Emphysem und/oder chronische Bronchitis; wie der Anteil dieser Diagnosen sich aber verteilte, wurde nicht angegeben.

Im Fazit würde man also aufgrund der zwei erwähnten Bias eine künstlich erhöhte Rate im Vergleich zur wirklichen Prävalenz erwarten.

Bei **Bednarek et al. 2008** wurden alle Patienten über 40 Jahren mit einem personalisierten Brief durch den Hausarzt zur Teilnahme eingeladen. Durch einen solchen Brief im Vorfeld eines Praxisbesuches ist die Möglichkeit zur Selbstselektion - und dann für solche Personen mit höherer Krankheitswahrscheinlichkeit - gegeben und auch wahrscheinlich (s. Kapitel 3). Damit ist eine künstliche Erhöhung der Prävalenz im untersuchten Kollektiv zu erwarten.

Zudem ist es in dieser Studie zu einer künstlichen Prävalenzerhöhung - wie auch die Autoren selbst darstellen - gekommen, weil keine - eigentlich dazu vorgeschriebene - Nasenklemme bei der Spirometrie verwendet wurde.

Der Studienablauf lässt hingegen besser als in der hier vorgelegten Studie an die wahre Prävalenz heran kommen, da Patienten auch mittels Hausbesuch untersucht wurden - wenn sie sich auf den Brief zusagend meldeten. Damit lag auch die Teilnehmerate mit knapp über 90% Einwilligenden höher als in der hier vorgelegten Studie (hier knapp über 80%).

Im Falle einer Obstruktion wurde ebenfalls eine Bronchospasmyse durchgeführt, dabei aber die Definition des „Lower Limit of Normal (LLN)“ für eine Obstruktion herangezogen (Vgl. ATS 1991). In dieser Studie wird das LLN für FEV<sub>1</sub>/FVC bezeichnet als Wert unterhalb der 5. Perzentile des alterstandardisierten Referenzwertes. Die Definition einer Obstruktion mittels LLN lässt die Prävalenz der COPD bei älteren Patienten realistischer wiedergeben. Es kommt darüber zu einer Reduktion einer ansonsten vorhandenen Überschätzung der COPD-Prävalenz bei männlichen Probanden (Hardie et al. 2002). Die GOLD-Definition (GOLD 2005) wurde aber - weil international üblicher - in der hier vorgelegten Studie benutzt.

Vor dem Hintergrund von einerseits zwei Bias in Richtung der Überschätzung, einem anderen in Richtung Unterschätzung sowie zusätzlich einer anderen als in der hier vorgelegten Studie verwendeten Definition der COPD, die eher aber niedrigere Prävalenzen als die übliche GOLD-Definition zur Folge hat, muss man das Ergebnis sehen: Die Prävalenzrate mit 9,3% bei Bednarek et al. liegt über der eigenen Studie mit 6,9%. Dies könnte an dem Überwiegen des Einflusses der erhöhenden Bias liegen, es könnte aber auch reale Unterschiede widerspiegeln.

Als Erklärungshintergrund für real höhere Raten ist das Untersuchungsland, Polen, anzuführen. Wesentlichste Risikofaktoren für die COPD sind Rauchen und Luftverschmutzung; diese tragen mit einer Latenz von 10 bis 20 Jahren zur Entstehung einer COPD bei; ohne diese Faktoren in der Vorgeschichte ist eine COPD sehr selten. Wir haben also rund 15 Jahre vor Durchführung der Studie, also 1992, bezüglich dieser Risikofaktoren zu betrachten. Deutschland hatte schon Anfang der 1970iger Jahre die Luftreinhalteverordnungen für Industrie und private Haushalte eingeführt und eine drastische Reduktion erreicht (Abholz et al. 1981). Bednarek et al. wiesen zwar darauf hin, dass die Studie in einer Region ohne heutzutage signifikante Luftverschmutzung

durchgeführt wurde, jedoch wurde in Polen eine solche Veränderung erst gut 20 Jahre später als in Deutschland erreicht.

Insgesamt kann man also mit Plausibilität von einer höheren wahren Prävalenz als in der vorgelegten Studie ausgehen, die durch die historischen ökologischen Hintergründe erklärt wäre. Zudem aber dürfte die Rate auch noch aufgrund eines technisch-methodischen Fehlers (fehlende Nasenklemme) bei den Messungen erhöht worden sein.

Die Studie von **Siatkowska et al. 2010** weist eine ähnlich hohe Teilnehmerrate wie die eigene Studie auf; eine Möglichkeit für eine Selbstselektion der Teilnehmer war ebenso wie in der vorliegenden Studie nicht zu erkennen. Die Durchführung der Spirometrie und die Definition der COPD sind ebenfalls korrekt und identisch mit der hier vorgelegten Studie.

Dennoch kommt es zu einer deutlich unterschiedlichen Prävalenz der COPD bei Rauchern über 40 Jahren: 14,8% bei Siatkowska et al. gegenüber 6,9% in der vorliegenden Studie. Grund dafür wird wahrscheinlich sein, dass diese Studie ebenfalls aus Polen, hier jedoch sogar aus einer Bergwerksregion, stammt, somit also auch eine höhere Prävalenz der COPD zu erwarten ist; zumal weltweit auch das Rauchen bei sozial niedrigeren Schichten, wie in Bergwerksregionen gegeben, auch noch deutlich höher liegt.

Damit kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Prävalenz der COPD heutzutage zwischen 7 und 14% bei Rauchern über 40 Jahren liegt – diese Schwankungsbreite lässt sich aus der unterschiedlichen Luftverschmutzung und Rauchgewohnheiten in der Vorgeschichte der letzten 20 Jahre vor Studiendurchführung in unterschiedlichen Regionen Europas erklären.

Die ansonsten deutlich höheren Prävalenzangaben aus anderen Studien, die ebenfalls in Hausarztpraxen oder ähnlichen Versorgungseinrichtungen stattfanden, erscheinen hingegen weitgehend durch methodische Bias erklärbar, die teilweise sehr drastisch und in der jeweiligen Studie kumuliert vertreten sind, wie in Kapitel 3 gezeigt wurde.

### 7.2 Stärken und Schwächen der eigenen Studie

Zu den *Stärken* der vorgelegten Studie zählt, dass Personen, die die Patienten kannten (das Praxispersonal) für das „Anwerben“ zuständig waren. Die erreichte Teilnehmerrate war darüber wahrscheinlich mit gut 80% hoch. Die Minimierung von Selektionseffekten auf Seiten der Patienten wurde mittels fehlender Vorankündigung und somit Verhinderung von Selbstselektion erreicht. Außer bei körperlicher / psychischer Einschränkung (was nur in insgesamt 5 Fällen zutraf) absolvierten alle Teilnehmer die Studienstationen vollständig, es wurde also auch hier keine Selektion betrieben.

Eine *Schwäche* war, dass Hausbesuchspatienten auf diese Weise ausgeschlossen wurden, was jedoch nur in einer einzigen (Bednarek et al. 2008) der anderen Studien besser war.

Weiterhin ist zu bedenken, dass eine Stichprobe einer Praxispopulation besonders viele Kranke - also auch COPD-Kranke - beinhalten muss. Denn nur Kranke gehen zum Arzt - so der Hintergrund für diesen Gedanken. Wenn dies auch grundsätzlich anzumerken ist, muss man aber auch sehen, dass in Deutschland - auf ein Jahr bezogen - gut 90% der Bevölkerung einen Hausarzt aufsucht; damit wird die Praxis fast zum Abbild der Bevölkerung. Dennoch gilt, dass 2 Tage eines Jahres eher den Kranken – also häufiger den Arzt besuchenden Patienten - überrepräsentiert erscheinen lässt. Diese Einschränkung gilt aber für alle Studien in Hausarztpraxen. In Bezug auf die zur Thematik vorliegenden Vergleichsstudien kann aber gesagt werden, dass die Verzerrung für Länder mit deutlich weniger durchschnittlichen Arztbesuchen noch größer gewesen sein müsste – und dies gilt hier für alle anderen Studien und deren Studienort.

Zu den *Schwächen* könnte zählen, dass knapp 20% der infrage kommenden Personen nicht teilnahmen – dies ist aber im Vergleich zur Mehrheit der vorgestellten Studien ein kleiner Prozentsatz. Dennoch könnte es sein, dass sich unter diesen knapp 20% der Nicht-Teilnehmer überrepräsentiert Raucher mit ersten COPD-Symptomen befanden, die diese nicht wahrnehmen wollten, sich also daher der Studie durch Vorgabe anderer Gründe entzogen. Sollte dies zutreffen, würde es bedeuten, dass die gefundene Prävalenz künstlich gesenkt worden wäre. Dass es zu einer Selektion gekommen sein könnte, könnte

durch die eher niedrige Rate der Raucher in der eigenen Studie mit 17% vermutet werden, wenn auch diese in deutschen Studien zum Rauchverhalten dort für die Gruppe der 40-jährigen und Älteren nur leicht höher liegt (s. Schürer-Maly et al. 2009 und weiter unten in Kapitel 7.3).

Zudem muss festgehalten werden: Eine solche Selektion von Rauchern, die sich aufgrund einer gespürten Symptomatik der Studie entzogen, müsste in fast allen anderen Studien, die eine noch stärkere Selektion über ihr Studien-Design erreichten, noch größer gewesen sein.

Als eine *Schwäche* - aber nur in Bezug auf die Identifikationsrate - könnte die Nutzung der Lehrarztpraxen angesehen werden. Die Lehrärzte könnten besonders „gute“, aufmerksame Ärzte sein, die daher mehr der COPD-Patienten in schon frühen Phasen erkennen. Dies würde jedoch nicht die „Prävalenz der COPD“, sondern allein die Erkennungsrate betreffen.

Schließlich könnten einige der tatsächlich an COPD Erkrankten im Vorfeld der Studie durch ihre Hausärzte fälschlicherweise die Diagnose „Asthma bronchiale“ erhalten haben. Denn dem Design der vorliegenden Studie entsprechend waren Patienten mit vordiagnostizierter COPD oder Asthma bronchiale nicht zur Spirometrie zugelassen, da durch die regelmäßige Anwendung von Bronchodilatoren als Standardmedikation bei Asthma bronchiale eine Bronchospasmyse nicht oder nur verzerrt wirksam gewesen wäre. Aber selbst wenn das unwahrscheinliche Ereignis vorliegen würde, dass alle Patienten, die bislang als Asthmatiker diagnostiziert und behandelt wurden in Wirklichkeit COPD-Patienten wären, wäre die Prävalenzrate der COPD immer noch niedrig, mit gerade einmal 11,3% (19 bekannte Asthmatiker + 30 COPD-Patienten => 49; diese Bezogen auf die 432 Untersuchten = 11,3%).

Als Stärke anzusehen ist, dass diejenigen, die die Spirometrie durchführten, in der korrekten Bedienung des Gerätes geschult worden waren. Die Spirometrie wurde leitlinienkonform durchgeführt, inklusive Bronchospasmyse bei obstruktiven Messwerten (FEV1/FVC<70%) (vgl. GOLD 2005).

Die verwendeten Fragebögen wurden nahezu vollständig ausgefüllt, da vor Ort darauf geachtet wurde und zudem mögliche Unklarheiten beim Ausfüllen des Bogens mit den Patienten direkt geklärt werden konnten.

In der vorliegenden Studie wurden sogenannte „Handheld-Spirometer“ benutzt, also Geräte, deren Mundstück in der Hand gehalten werden musste. Und es wurden nicht die Empfehlungen der American Thoracic Society (Miller et al. 2005 für ATS/ERS Task Force) befolgt, drei bis acht Messdurchgänge durchzuführen, sondern es erfolgten pro Patient nur drei Messläufe (dreimal maximale Inspiration mit anschließender forcierter Expiration in das Mundstück des Gerätes). Dies erfolgte aus verschiedenen Gründen: Es war nicht möglich, ein noch teureres Gerät zu mieten, welches über eine andere als die „Handheld“-Konstruktion verfügte und dieses unhandliche Gerät in verschiedene Praxen zu transportieren. Schließlich benutzten auch die meisten anderen Studien die gleiche Gerätegattung oder es wurde gar nicht über den Gerätetyp berichtet. Auch mit den drei anstatt maximaler acht Messdurchgänge scheint die eigene Studie mit den anderen erwähnten Arbeiten vergleichbar zu sein. Inhaltliche Begründung für dieses Vorgehen war aber, dass es in unseren Probeläufen ersichtlich geworden war, dass mehr als drei Messversuche in kurzer Zeit hintereinander wenig Akzeptanz unter den Probanden fand.

Zur verwendeten Definition der COPD ist anzumerken, dass diese nicht ideal war – aber eben der üblichen, in der überwiegenden Mehrzahl anderer Studien verwendeten entspricht. Wie in Kapitel 2 beschrieben wurde, ist die nicht-altersstandardisierte relative Einsekundenkapazität  $<70\%$  als Definition einer Obstruktion nach GOLD problematisch, war aber zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und ist auch heute noch nach GOLD 2011 Standard des Vorgehens (GOLD 2005, 2011). Hierüber könnte es - im Vergleich zum heute immer wieder vorgeschlagenen Vorgehen mit Altersstandardisierung – zu einer leichten artifiziellen Überhöhung der Prävalenzrate gekommen sein (Hardie et al. 2002) – allerdings eine Rate, die ja in der vorgelegten Studie besonders niedrig war. Zudem betrifft diese Art der Überschätzung fast alle anderen hier betrachteten Studien, die fast ausnahmslos ebenfalls nach GOLD-Kriterien vorgegangen sind.

Zieht man all diese Punkte in Betracht, ist davon auszugehen, dass die in der vorliegenden Studie gefundene und im Vergleich zu den Studien in Hausarztpraxen niedrige Prävalenz der COPD für die untersuchte Region in Deutschland wahrscheinlich korrekt sein dürfte.

### 7.3 Reflektion über eine Kritik an der eigenen Studie (Publikation 2009)

Vor dieser Dissertation wurden die eigenen Studienergebnisse bereits in der Zeitschrift „Family Practice“ 2009 publiziert (Gingter et al. 2009). Der Einfachheit halber wird diese Publikation im Folgenden stets als „*eigene Studie*“ bezeichnet. In derselben Ausgabe o.g. Zeitschrift wird die *eigene Studie* durch White kritisiert (White 2009), sie verkenne das Risiko der Unterdiagnostizierung der COPD und bagatellisiere die Erkrankungshäufigkeit aufgrund der genannten niedrigen Prävalenz von 6,9% bei über vierzig jährigen Rauchern. White kalkuliert dann - unter einigen von ihm getroffenen Annahmen - auf Basis der Daten der *eigenen Studie* eine Gesamt-Prävalenz von 0,95% unter allen Praxisbesuchern – also den eigentlich untersuchten Rauchern ab 40 Jahren plus den nicht untersuchten Rauchern, sowie allen nicht-untersuchten Nicht-Rauchern. Eine solche „Hochrechnung“ hat viele Fehlerquellen – kommt hier aber nur zu dem Ergebnis, das auch in der eigenen Studie präsentiert wurde: Die Raten sind viel niedriger als sonst in der Mehrzahl der in Praxen durchgeführten Studien bei Rauchern.

Zudem sei die Raucherquote von 17% unter allen Besuchern zu niedrig, sie liege nicht nur unter dem eigenen Maßstab der zitierten Raucherquote von 22% der westdeutschen Erwachsenen (Völzke et al. 2006), sondern Deutschland habe eine noch größere Raucherquote. Dazu zitiert er eine Erhebung von Kaiser et al., welche unter einem Internet-Link abzurufen sei, nach welchem Deutschland im Vergleich der 27 europäischen Staaten mit 37% Rauchern unter den über Fünfzehnjährigen den achten Platz der Raucherquote einnehme (Kaiser und Gommer 2008). Dieser Internet-Link ist erloschen und kann daher nicht nachvollzogen werden, ist aber auch nicht mit der Altersgruppe der über 40-jährigen Teilnehmer der *eigenen Studie* vergleichbar. Vielmehr weiß man, dass die Raucherquote ja deutlich in der von uns untersuchten Altersgruppe abnimmt.

Zwar kommt auch Völzke in seiner Vergleichsarbeit auf eine Raucherquote von 37,6% bei Männern und 28,2% bei Frauen, aber eben in der Altersgruppe ab 25 Jahren aufwärts (Völzke et al. 2006). Betrachtet man in dessen Tabellen jedoch die mit der *eigenen Studie* eher vergleichbare Altersgruppe der 45-74 Jährigen, rauchen hier nur noch rund 20 bzw. 15% der Untersuchten. Völzke verglich sechs Raucherprävalenz-Erhebungen in Deutschland, darunter das Bundesgesundheitsurvey West aus 2003 (Lampert und Burger 2004 und 2005), in dem in der Altersklasse der 45-74 Jährigen 27,3% der Männer und

17,9% der Frauen, d.h. ca. 22,6% der westdeutschen Bevölkerung entsprechenden Alters als Raucher ausgewiesen worden seien. Zusätzlich betrachtet Völzke eine weitere Studie (Schmermund et al. 2002) aus Dortmund, die auch den Messungsorten der *eigenen Studie* geographisch am nächsten liegt und in der die Raucher-Prävalenz mit 22,9% der männlichen und 16,8% der weiblichen Bevölkerung im Alter zwischen 45 und 74 Jahren angegeben worden sei, im Mittel knapp 20%.

White kritisiert hingegen zu Recht, dass in der *eigenen Studie* keine Angaben über Alters- und Geschlechtsstruktur der Population, aus der die Studienteilnehmer gewonnen werden konnten, genannt wurde. Die Praxen führten nur eine Strichliste über die Zahl der an den Untersuchungstagen sich vorstellenden Patienten, da diesen jede detailliertere Erfassung der Charakteristika der Patienten zu aufwendig war.

### **7.4 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit exemplarischen Bevölkerungsstudien**

#### 7.4.1 Vergleich der BOLD-Populationsstudie mit der *eigenen Studie*

Die Teilnehmerrate der *eigenen Studie* war mit über 80% hoch. In den in Kapitel 6 dargestellten BOLD-Einzelstudien lag sie zwischen 14% (USA; Methvin et al. 2009) und 80,5% (Island, Benediktsdóttir et al. 2007). Je geringer die Teilnahme, desto mehr ist von einem starken verzerrenden Effekt durch Selbstselektion auszugehen. Generell haben Bevölkerungsstudien immer die Schwierigkeit, dass es zu starken Verzerrungen durch die Studienankündigung kommt. In der *eigenen Studie* mussten sich Patienten spontan und schon vor Ort bei „ihrem Arzt“ sich befindend sowie angesichts der ihnen vertrauten Arzthelferinnen zur Teilnahme entscheiden; zudem konnte die Wartezeit des Arztbesuches genutzt werden.

Im Falle der US-amerikanischen BOLD-Studie ist nicht nur die Geschlechtsverteilung unausgewogen, sondern auch die Teilnehmerrate mit 25,2% (Methvin et al. 2009) bzw. 14% (Buist et al. 2007) extrem niedrig, die COPD-Prävalenz unter Rauchern fällt mit 29,2% extrem hoch aus.

Auch der deutsche Beitrag der BOLD-Studie dürfte mit einer Teilnehmerquote von nur 26,8% einer großen Selbstselektion unterliegen. Zudem ist die Prävalenz zweier benachbarter und kulturell verwandter EU-Länder mit 13,3% in Hannover, Deutschland

(Geldmacher et al. 2008), und 26,6% in Salzburg, Österreich (Schirnhofner et al. 2007) unnachvollziehbar unterschiedlich.

Die Teilnehmer in der *eigenen Studie* waren ebenfalls über 40 Jahre alt, jedoch handelte es sich durchgehend um Raucher, also eine Hochrisikogruppe. Dennoch war die Prävalenz der COPD mit 6,9% deutlich niedriger.

Eine Erklärung fällt nicht leicht - muss sich aber auf methodische Verzerrungsmöglichkeiten beziehen, die in der eigenen versus den BOLD-Studien vorgelegen haben. Dabei ist ausführlich zu den methodischen Stärken, sowie den wenigen Schwächen der eigenen Studie Stellung bezogen (s. Kapitel 7.2) worden. Zudem ist bei den ausführlichen Analysen der anderen Praxisstudien (s. Kapitel 3) herausgearbeitet worden, was die zentralen Bias mit Überschätzungseffekten sind: Geringe Teilnehmerzahl, daraus anzunehmende Selektion der Kranken sowie Selektionseffekte durch Einladung zu einer Untersuchung. Weitere Bias wie unzureichende oder andere Definitionen der COPD als in der eigenen Studie entfallen jedoch in Bezug auf BOLD.

Und damit muss man wahrscheinlich die deutlich niedrigeren Teilnahmeraten sowie die Personen-Einladung zu einer Untersuchung in BOLD - also die Chance der Selbstselektion „Kranker“ - als die Haupterklärungen für die Differenzen in den Raten ansehen. Denn dass hierzulande real wirklich so hohe Raten wie in BOLD für Österreich und Deutschland gefunden vorliegen, erscheint schon allein alltagsevident falsch zu sein: Nicht jeder vierte bis siebte Raucher hat eine COPD.

### 7.4.2 Vergleich der Spirometrie-Studien aus der Meta-Analyse von Halbert et al. (2006) mit der *eigenen Studie*

Durch die in Kapitel 6 genannten zahlreichen und teilweise erheblichen Verzerrungsmechanismen der übrigen Studien aus der Metaanalyse wird nicht nur deutlich, dass einzig die schwedische Studie (Hasselgren et al. 2001, Nr.9 in Tabelle 6.2) mit der eigenen Studie überhaupt sinnvoll verglichen werden kann, sondern auch, dass die hier vorgelegte Studie in Bezug auf derartige Verzerrungen methodisch vergleichsweise

sorgfältig durchgeführt wurde. Damit aber wird die Solidität der in der eigenen Studie gefundenen Prävalenz nochmals nahegelegt.

Der Vergleich der *schwedischen Studie (Hasselgren et al. 2001)* mit der eigenen ist dennoch nicht direkt möglich, da hier nur symptomatische Patienten untersucht wurden und die Prävalenz unter den Rauchern nicht gesondert dargestellt wird. Außerdem stimmt die Altersgruppe der 18-70 Jährigen nicht mit der der eigenen Studie überein. Jedoch wird eines deutlich: Da hier überwiegend Patienten mit bestehenden Symptomen und z.T. noch bestehenden anderen Lungenerkrankungen spirometrisch gemessen und unter Ihnen eine Prävalenz von nur 2,1% ermittelt wurde, muss die unter Rauchern – symptomatisch und asymptomatisch - dort eigentlich noch niedriger und damit deutlich niedriger als in der eigenen Studie gewesen sein.

### **7.5 Fazit**

Abschließend betrachtet kommt man zu dem Schluss, dass die vorliegende Studie im Vergleich sowohl mit ähnlich gearteten Praxisstudien (s. Kapitel 3 und 7.2) als auch mit Bevölkerungsstudien (s. Kapitel 6 und 7.4) wenige Verzerrungsmechanismen aufweist. Hingegen verwundert es, dass die Mehrzahl der Studien – in Hausarztpraxen durchgeführt oder populationsbezogen – mehrheitlich erhebliche methodische Mängel, fast immer Bias in Richtung einer Prävalenzraten-Erhöhung aufweisen, dennoch meist unkommentiert immer wieder zitiert werden.

So erscheint das Ergebnis der vorliegenden Studie mit einer Prävalenz der COPD von 6,9% unter Rauchern ab 40 Jahren in deutschen Hausarztpraxen durch ihre unangekündigte Patientengewinnung und hohe Teilnehmerquote realistisch.

## **8. Literaturverzeichnis**

**Abholz H.-H., Borgers D., Krusewitz K.:** Chronische Bronchitis – von der medizinischen Intervention zur Umweltkontrolle. *Argument Sonderband 64: Prävention*, S. 52-78. Berlin 1981.

**American Thoracic Society:** Committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. Definitions and classification of chronic bronchitis, pulmonary emphysema. *American Review of Respiratory Disease*, 1962; 85: 762-769.

**American Thoracic Society:** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *American Review of Respiratory Disease*, 1987; 136: 225-244.

**American Thoracic Society:** Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. *American Review of Respiratory Disease*, 1991; 144: 1202-1218.

**American Thoracic Society:** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 1995; 152, Supplement: 77- 121.

**American Thoracic Society:** Standardisation of Spirometry, 1994 update. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 1995; 152: 1107-1136.

**Anthonisen N.R.:** Epidemiology and the lung health study. *European Respiratory Review*, 1997; 7: 202-205.

**American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force:** Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: <http://www.thoracic.org/go/copd>.

**Bakke P.S., Baste V., Hanoa R., Gulsvik A.:** Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax*, **1991**; *46*: 863–870.

**Badham C.:** Observations on the inflammatory affections of the mucous membrane of the bronchiae. *Callow, London, 1808*.

**Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M., Kuca P., Zielinski J.:** Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*, **2008**; *63*: 402-407.

**Benediktsdóttir B., Gudmundsson G., Jörundsdóttir K.B., Vollmer W., Gíslason T.:** Prevalence of COPD in Iceland – the BOLD study. *Laeknabladid*, **2007**; *93*: 471-477.

**British Thoracic Society:** The COPD guidelines group of the standards of care committee of the British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **1997**; *52*, *Supplement 5*: 1-28.

**Broekhuizen B.D.L., Sachs A.P.E., Hoes A.W., Moons K.G.M., van den Berg J.W.K. et al.:** Undetected chronic obstructive pulmonary disease and asthma in people over 50 years with persistent cough. *British Journal of General Practice*, **2010**; *60*: 489-494.

**Buist A.S., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M. et al.:** International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet*, **2007**; *370*: 741-750.

**Buist A.S., Vollmer W.M., Sullivan S.D., Weiss K.B., Lee T.A. et al.:** The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **2005**; *2*: 277-283.

**Canals-Borrajo G., Martínez-Andión B., Cigüenza-Fuster M.L., Esteva M., San Martín M.A. et al.:** Spirometry for detection of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *European Journal of General Practice*, **2010**; *16*: 215-221.

**Celli B.R., Halbert R.J., Isonaka S., Schau B.:** Population impact of different definitions of airway obstruction. *European Respiratory Journal*, **2003**; 22: 268-273.

**Cerveri I., Corsico A.G., Accordini S., Niniano R., Ansaldo E. et al.:** Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC < 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*, **2008**; 63; 1040-1045.

**Ciba Guest Symposium (1959):** Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*, **1959**; 14: 286-299.

**Classen M., Diehl V., Kochsien V.:** Innere Medizin, 4. Auflage. *Lehrbuch, Urban und Schwarzenberg Verlag*, **1998**.

**Clotet J., Gómez-Arbonés X., Ciria C., Albalad J.M.:** Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care. *Archivos de Bronconeumología*, **2004**; 40: 155-159.

**Dales R.E., Aaron S.D., Vandemheen K.L., Mehdizadeh A., Clinch J.:** The prevalence of airflow obstruction in rural primary care. *Respiratory Medicine*, **2006**; 100: 754-759.

**Díaz J.I.J., de Castro Mesa C., Gontán G., Salamanca M.J., López de Castro F.:** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers. *Archivos de Bronconeumología*, **2003**; 39: 554-558.

**Dickinson J.A., Meaker M., Searle M., Ratcliffe G.:** Screening older patients for obstructive airways disease in a semirural practice. *Thorax*, **1999**; 54: 501-505.

**Dirven J.A., Muris J.W., van Schayck C.P.:** COPD screening in general practice using a telephone questionnaire. *COPD, Journal of Chronic obstructive Pulmonary Disease*, **2010**; 7: 352-359.

**Doll R., Peto R., Wheatley K., Gray R., Sutherland I.:** Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal*, **1994**; 309: 901-11.

**Donato F., Pasini G.F., Buizza M.A., Fantoni C., Tomasi E. et al.:** Tobacco smoking, occupational exposure and chronic respiratory disease in an Italian industrial area. *Monaldi Archives for Chest Diseases: Pulmonary Series*, **2000**; 55: 194–200.

**Dutu S., Paun G.:** Prevalența unor simptome respiratorii, a astmului bronșic și a bronșitei cronice (simple și obstructive) într-un eșantion reprezentativ pentru o populație adultă rurală. (The prevalence of respiratory symptoms, bronchial asthma and chronic bronchitis [simple and obstructive] in a representative sample of the adult rural population). *Pneumoftiziologia*, **1998**; 47: 151–160.

**Fleisch A.:** Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, **1925**; 209: 713-722

**Fletcher C., Peto R., Tinker C., Speizer F. E.:** The natural history of chronic bronchitis and emphysema: An eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. *Fachbuch, Oxford University Press*, **1976**.

**Fletcher C., Peto R.:** The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal*, **1977**; 1: 1645-1648.

**Frank T.L., Hazell M.L., Linehan M.F., Frank P.I.:** The diagnostic accuracies of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in general practice: the results of the MAGIC (Manchester Airways Group Identifying COPD) study. *Primary Care Respiratory Journal*, **2006**; 15: 286-293.

**Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M., Adachi M., Nagai A. et al.:** COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology Study. *Respirology*, **2004**; 9: 458–465.

**Geijer R.M.M., Sachs A.P.E., Hoes A.W., Salomé P.L., Lammers J.W.J., Verheij T.J.M.:** Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Family Practice*, **2005**; 22: 485-489.

**Geldmacher H., Biller H., Herbst A., Urbanski K., Allison M. et al.:** The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **2008**; *133*: 2609-2614.

**Gingter C., Wilm S., Abholz H.H.:** Is COPD a rare disease? Prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in Germany. *Family Practice*, **2009**; *26*: 3–9.

**Greten H., Rinninger F., Greten T.:** Innere Medizin, 13.Auflage. *Lehrbuch, Thieme Verlag*, **2010**.

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease:** Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

**2001:** <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp2001.pdf>

**2005:** <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp05Clean.pdf>

**2006:** [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport2006\\_0122.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport2006_0122.pdf)

**2011:** [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)

**Härtel U., Stieber J., Keil U.:** Der Einfluss von Ausbildung und beruflicher Position auf Veränderungen im Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum: Ergebnisse der MONICA Augsburg Kohortenstudie. *Sozial- und Präventivmedizin*, **1993**; *38*: 133-141.

**Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M.:** Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, **2006**; *28*: 523-532.

**Halbert R. J., Isonaka S., George D., Iqbal A.:** Interpreting COPD prevalence estimates – what is the true burden of disease? *Chest*, **2003**; *123*: 1684-1692.

**Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M., Ellinsen I., Bakke P.S., Mørkve O.:** Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *European Respiratory Journal*, **2002**; *20*: 1117-1122.

**Hasselgren M., Arne M., Lindahl A., Janson S., Lundbäck B.:** Estimated prevalences of respiratory symptoms, asthma and chronic obstructive pulmonary disease related to detection rate in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, **2001**; *19*: 54–57.

**Helmert U., Buitkamp M.:** Die Veränderung des Rauchverhaltens in Deutschland von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen*, **2004**; *66*: 102-106.

**Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H., Blouin M., Tan W.C. et al.:** Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Canadian Medical Association Journal*, **2010**; *182*: 673-678.

**Hodgkin J.E., Balchum O.J., Kass I., Glaser E.M., Miller W.F. et al.:** Chronic obstructive airway diseases: current concepts in diagnosis and comprehensive care. *Journal of the American Medical Association*, **1975**; *232*: 1243-1260.

**Hodgkin J.E., editor:** Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts in diagnosis and comprehensive care. *Park Ridge IL: American College of Chest Physicians*, **1979**.

**Hutchinson J.:** Contributions to vital statistics, obtained by means of a pneumatic apparatus for valuing the respiratory powers in relation to health. Esq., Surgeon, F.S.S. (Read before the Statistical Society of London, 17 June 1844). *Journal of the Statistical Society (Quarterly Journal of the Statistical Society)*, **1844**; *7*: 193-212.

**Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M.:** The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory Medicine*, **1991**; *85 Supplement B*: 25-31; discussion 33-37.

**Kaiser S., Gommer A.M.:** Smoking-occurrence. EUPHIX: EU Public Health Information & Knowledge System. Bilthoven, The Netherlands: RIVM.  
[http://www.euphix.org/object\\_document/o4748n27423.html](http://www.euphix.org/object_document/o4748n27423.html) (Internet-Link erloschen)

**Kesten S., Chapman K.R.:** Physician perceptions and management of COPD. *Chest*, **1993**; *104*: 254-258.

**Kohlrausch W.:** Über einen neuen Spirometer. *Klinische Wochenschrift*, **1929**; 8. Jahrg. Nr. 11, 526-527.

**Laënnec, R.T.H.:** A Treatise on Diseases of the Chest and on Mediate Auscultation, translated by J. Forbes. *London: T. and G. Underwood*, **1827**.

**Lampert T., Burger M.:** Rauchgewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. (Smoking habits in Germany - results of the German National Telephone Health Survey 2003). *Gesundheitswesen*, **2004**; 66: 511–517.

**Lampert T., Burger M.:** Verbreitung und Strukturen des Tabakkonsums in Deutschland (Distribution and patterns of tobacco consumption in Germany). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, **2005**; 48:1231–1241.

**Lange P.:** Development and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the role of tobacco smoking. An epidemiologic study. *Danish Medical Bulletin*, **1992**; 39: 30–48.

**Lesauskaite V.:** Comparison of the prevalence of chronic respiratory symptoms in the population of Kaunas and five rural region centres. *Acta Medica Lituanica*, **1998**; 5: 128-132.

**Leuenberger P., Kunzli N., Ackermann-Lieblich U., Schindler C., Bolignini G. et al.:** Etude Suisse sur la pollution de l'air et les maladies respiratoires chez l'adulte (SAPALDIA). (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults [SAPALDIA]). *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **1998**; 128: 150–161.

**Liebow A.A.:** Pulmonary Emphysema with Special Reference to Vascular Changes. *American Review of Respiratory Diseases*, **1959**; 80: 67-93.

**Loveridge B., West P., Kryger M. H., Anthonisen N. R. :** Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Diseases*, **1986**; 134: 930-934.

**Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E.:** Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Survey, 1988–1994. *Archives of Internal Medicine*, **2000**; *160*: 1683-1689.

**Martin B.W., Ackermann-Liebrich U., Leuenberger P., Künzli N., Zemp Stutz E. et al.:** SAPALDIA: methods and participation in the cross-sectional part of the Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Sozial- und Präventivmedizin*, **1997**; *42*: 67–84.

**Medical Research Council:** Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. Report to the Medical Research Council by their committee on the aetiology of chronic bronchitis. *Lancet*, **1965**; *I*, 775 - 779.

**Methvin J.N., Mannino D.M., Casey B.R.:** COPD prevalence in southeastern Kentucky: the burden of lung disease study. *Chest*, **2009**; *135*: 102-107.

**Miedinger D., Linz A., Praehauser C., Chhajed P.N., Buess Ch. et al.:** Patient-reported respiratory symptoms and prebronchodilator airflow limitation among smokers in Switzerland. *Primary Care Respiratory Journal*, **2010**; *19*: 163-169.

**Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R. et al.:** Series “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing”. Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi, number 2 in this series: Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, **2005**; *26*: 319-338.

**Minas M., Hatzoglou C., Karetsi E., Papaioannou A.I., Tanou K. et al.:** COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Primary Care Respiratory Journal*, **2010**; *19*: 363-370.

**Mintz M.L., Yawn B.P., Mannino D.M., Donohue J.F., Hanania N.A. et al.:** Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clinic Proceedings*, **2011**; *86*: 375-381.

**Murray C. J. L., Lopez A. D. :** Global Health Statistics: A compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. *Geneva, Switzerland. WHO, 1996.*

**Murray C. J. L., Lopez A. D. :** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet 1997; 349: 1498-1504.*

**National Institute for Clinical Excellence (NICE):** Clinical Guideline 12: Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Issue date: February 2004.*

**Nationale Versorgungsleitlinie COPD. 2006.** *www.versorgungsleitlinien.de*

**Nationale Versorgungsleitlinie COPD. 2012.** *www.versorgungsleitlinien.de*

**Nizankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist A.S., Vollmer W.M., Skucha W. et al.:** Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2007; 117: 402-410.*

**Nolan D., White P.:** FEV1 and PEF in COPD management. *Thorax, 1999; 54: 468.*

**Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A., Jenkins C.R., Hurd S.:** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 2001; 163: 1256-1276.*

**Pearson M.G.:** Reply on Nolan's and White's "FEV1 and PEF in COPD management". *Thorax, 1999; 54: 468-469.*

**Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F. et al.:** Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing". Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal, 2005; 26: 948-968*

**Peña V.S., Miravittles M., Gabriel R., Jiménez-Ruiz C.A., Villasante C. et al.:** Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*, **2000**; *118*: 981–989.

**Petty T. L. :** COPD in Perspective. *Chest*, **2002**; *121*, *Supplement*: 116-120.

**Pierson D. J.:** Clinical practice guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review and Comparison of Current Resources. *Respiratory Care*, **2006**; *51*: 277-288.

**Piperno D., Bart F., Serrier P., Zureik M., Finkielsztejn L. :** General practice patients at risk of chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiologic survey of 3411 patients. *La Presse Médicale*, **2005**; *34*: 1617-1622.

**Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zielinski J.:** Cze stość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. (Prevalence of COPD in Warsaw population). *Pneumonologia i Alergologia Polska*, **2003**; *71*: 329–335.

**Postgraduate Medical School:** Emphysema. A report of a clinic-pathological conference. *Postgraduate Medical Journal*, **1951**; *27*; 25.

**Price D.B., Tinkelman D.G., Halbert R.J., Nordyke R.J., Isonaka S. et al.:** Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers. *Respiration*, **2006**; *73*: 285-295.

**Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.-C. (ECSC93 / EGKS93):** Lung volumes and forced expiratory flows. Report working party standardization of lung function tests European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*, **1993**; *6*, *Supplement*: 5-40.

**Roche N., Huchon G.:** Épidémiologie de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *La Revue du Praticien*, **2004**; *54*: 1408-1413.

**Rytila P., Helin T., Kinnula V.:** The use of microspirometry in detecting lowered FEV1 values in current or former cigarette smokers. *Primary Care Respiratory Journal*, **2008**; *17*: 232-237.

**Sandelowsky H., Ställberg B., Nager A., Hasselström J.:** The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections – a case finding study. *BMC Family practice*, **2011**; *12*: 122.

**Scadding J.G.:** Introduction to symposium on chronic bronchitis. *The Quarterly Journal of Medicine*, **1952**; *21*: 460.

**Schirnhofner L., Lamprecht B., Vollmer W.M., Allison M.J., Studnicka M. et al:** COPD Prevalence in Salzburg, Austria: Results From the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*, **2007**; *131*: 29-36.

**Schmermund A., Möhlenkamp S., Stang A., Grönemeyer D., Seibel R. et al.:** Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *American Heart Journal*, **2002**; *144*: 212–218.

**Schürer-Maly C.-C., Gummersbach E., Abholz H.-H.:** Notwendigkeit und Angebot von Raucher-Entwöhnungskursen in Nordrhein-Westfalen. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, **2009**; *85*: 273-77.

**Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B., Paoletti P., Gibson J. et al. (ERS 1995):** On behalf of the Task Force. ERS-Consensus-Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*, **1995**; *8*: 1398-1420

**Siatkowska H., Kozielski J., Ziora, D.:** Patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, **2010**; *78*, 2: 112-120.

**Snider G. L.:** Defining chronic obstructive pulmonary disease. In: Calverly PMA, MacNee W, Rennard S, Pride NB, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease, 2nd ed. London: Arnold, 2003.*

**Soriano J.B., Maier W.Z., Egger P., Visick G., Thakrar B.:** Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax, 2000; 55:789-794.*

**Statistisches Bundesamt:** Pressemitteilung Nr. 190, 28.5.2010.

**Stratelis G., Jakobsson P., Molstad S., Zetterstrom O.:** Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *The British Journal Of General Practice, 2004; 54: 201-206.*

**Takahashi T., Ichinose M., Inoue H., Shirato K., Hattori T., Takishima T.:** Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology, 2003; 8: 504-508.*

**Tan W.C., Bourbeau J., FitzGerald J.M., Cowie R., Chapman K. et al.:** Can age and sex explain the variation in COPD rates across large urban cities? A population study in Canada. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2011; 15: 1691-1698.*

**Ulmer W.T., Nolte D., Lecheler J., Schäfer T.:** Die Lungenfunktion: Methodik und klinische Anwendungen. *Lehrbuch, Thieme-Verlag, 2001.*

**Ulrik C.S., Løkke A., Dahl R., Dollerup J., Hansen G. et al.:** Early detection of COPD in general practice. *International Journal of COPD, 2011; 6: 123-127.*

**Vandevoorde J., Verbanck S., Gijssels L., Schuermans D., Devroey D. et al.:** Early detection of COPD: A case finding study in general practice. *Respiratory Medicine, 2007; 101: 525-530.*

**van Schayck C. P., Chavannes N. H.:** Detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *European Respiratory Journal*, **2003**; *21, Supplement 39*: 16-22.

**van Schayck C.P., Loozen J.M.C., Wagena E., Akkermans R.P., Wesseling G.J.:** Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *British Medical Journal*, **2002**; *324*: 1370-1373.

**Viegi G., Scognamiglio A., Baldacci S., Pistelli F., Carrozzi L.:** Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration* **2001**; *68*: 4-19.

**Voelkel N.F.:** Raising awareness of COPD in primary care. *Chest*: **2000**; *117, Supplement*: 372-375.

**Völzke H., Neuhauser H., Moebus S., Baumert J., Berger K. et al.:** Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, **2006**; *103*: 2784–2790.

**Vogelmeier C. :** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. *Internist*, **2003**; *44, Supplement*: 16-27.

**Von Hertzen L., Reunanen A., Impivaara O., Mälkiä E., Aromaa A.:** Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease – a nationally representative population study. *Respiratory Medicine*, **2000**; *94*: 356-363.

**White P.:** Prevalence of COPD in primary care: no room for complacency. *Family Practice*, **2009**; *26*: 1–2.

**Wilm S., Abholz H.H.:** Wie kommt es zu unterschiedlichen Krankheitsprävalenzen in Klinik-, Bevölkerungs- und Hausarztpraxisstudien? Zur prinzipiellen Überlegenheit der Hausarztpraxisstudie. *Lehrbuch: Prävention und Versorgungsforschung*, **2008**; Springer-Verlag: 883-900.

**Wittmann M.:** Selbstmanagement obstruktiver Atemwegserkrankungen. *Klinikerzt*, 2003; 32: 426-430.

**World Health Organization:** Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *WHO Technical Report Service*, 1961; No.213.

**World Health Organization:** The European Tobacco Control Report. *WHO*, 2007.

**Worth, H., Buhl, R., Cegla, U., Criée, C. P., Gillissen, A. et al.:** Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 2002; 56, 704-738.

**Wright B.M.:** A miniature Wright peak-flow meter. *British Medical Journal*, 1978; 2, 1627-1628.

**Yawn B., Mannino D., Littlejohn T., Ruoff G., Emmett A. et al.:** Prevalence of COPD among smokers in a primary care setting. *Current Medical Research and Opinion*, 2009; 25: 2671-2677.

**FRAGEBOGEN ZU RAUCHGEWOHNHEITEN UND  
ST. GEORGE'S FRAGEBOGEN ZU MÖGLICHEN  
ATEMWEGSBESCHWERDEN**

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

dieser Fragebogen soll uns und Ihrer Ärztin / Ihrem Arzt dabei helfen,  
zu erfahren, ob Sie vielleicht unter Atemproblemen leiden.

Bitte antworten Sie so, **wie Sie sich selbst** fühlen.

Bitte lesen Sie die Fragen sorgfältig durch.

Fragen Sie bitte Frau Kroll / Herrn Gingter, wenn Sie irgendetwas  
nicht verstanden haben, wir rufen Sie gleich zur  
Lungenfunktionsmessung auf und helfen Ihnen gerne bei Ihren  
Fragen.

Denken Sie nicht viel über Ihre Antworten nach, sondern antworten  
Sie spontan, so wie es Ihnen einfällt.

---

Bitte tragen Sie hier Ihre Daten ein, damit wir die Fragebögen  
zuordnen können. Alles wird anschließend **vertraulich (anonymisiert  
und pseudonymisiert)** behandelt und geschieht in Absprache mit  
Ihrer Hausärztin / Ihrem Hausarzt

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  männlich  weiblich

[ Pat.-Nr.: \_\_\_\_\_ (wird vom Arzt ausgefüllt) ]

**1. Rauchen Sie ?**

- Ja**
- Nein**
- Nein, aber** ich habe bis vor \_\_\_\_\_ geraucht und seitdem nicht mehr. (Bitte geschätzte Monate oder Jahre eintragen)

**2. Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag oder wie viele Zigaretten haben Sie geraucht?**

- 1 - 5 **Zigaretten** am Tag
- 5 – 10 **Zigaretten** am Tag
- 10 – 20 **Zigaretten** am Tag
- 1 bis 2 **Päckchen** am Tag
- mehr als 2 **Päckchen** am Tag

**3. Seit wann rauchen Sie?**

- seit weniger als **1** Jahr
- seit **1 – 3** Jahren
- seit **3 – 6** Jahren
- seit **6 – 10** Jahren
- seit **mehr als 10** Jahren

**DIE FOLGENDEN 8 FRAGEN BEZIEHEN SICH DARAUF, WIE OFT SIE IM LAUFE DES LETZTEN JAHRES BESCHWERDEN MIT IHRER LUNGE ODER ATEMBESCHWERDEN HATTEN.**

**BITTE KREUZEN SIE NUR 1 KÄSTCHEN FÜR JEDE FRAGE AN:**

	an den meisten überhaupt Tagen in der Woche	mehrere Tage pro Woche	vereinzelte Tage pro Woche	nur bei Erkältun- gen	nicht
<b>1. Im letzten Jahr habe ich husten müssen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Im letzten Jahr habe ich Auswurf (Sputum) gehabt</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Im letzten Jahr habe ich Atemnot gehabt</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Im letzten Jahr hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifgeräuschen beim Luftholen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Wie oft hatten Sie während des letzten Jahres schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwerden?**

- mehr als 3 Anfälle
- 3 Anfälle
- 2 Anfälle
- 1 Anfall
- keinen Anfall

**6. Wie lange dauerte der schwerste Anfall?**

**Sollten Sie keinen schweren Anfall gehabt haben, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7.**

- eine Woche oder länger
- drei oder mehr Tage
- einen Tag oder zwei Tage
- kürzer als einen Tag

**7. Wie viele gute Tage (ohne Atemwegsbeschwerden) hatten Sie im Durchschnitt pro Woche im letzten Jahr:**

- gar keine
- 1 oder 2 Tage
- 3 oder 4 Tage
- fast jeder Tag ohne Atembeschwerden
- alle Tage ohne Atembeschwerden

**8. Wenn Sie keuchen müssen, ist es morgens am schlimmsten?**

- Ja
- Nein

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

11. Juni 2012 und 29. Juli 2013, Christian Michael Gingter

Unterschrift