

Erfassung, Management und Therapie

COPD-Exazerbationen

Jörg Daniel Leuppi^a, Sebastian Robert Ott^b

^a Medizinische Universitätsklinik Baselland in Liestal und Medizinische Fakultät der Universität Basel

^b Universitätsklinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Universitätsspital (Inselspital) und Universität Bern

Das Management der akuten Exazerbation beginnt mit der akuten Situation, hört aber erst nach sorgfältiger Überprüfung und Optimierung des Langzeitmanagements auf. Das Ziel ist, zukünftige Exazerbationen möglichst zu vermeiden, da die Exazerbationsfrequenz mit der Langzeitprognose assoziiert ist.

Einleitung

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch: *chronic obstructive pulmonary disease*; COPD) ist eine häufige, chronische Atemwegserkrankung. Akute Exazerbationen können die Patienten in eine lebensbedrohliche Situation bringen. Sie vermindern die Lebensqualität, sind kostenintensiv und ein unabhängiger Mortalitätsfaktor. Basis der Exazerbationsbehandlung ist eine Optimierung der anti-obstruktiven Therapie. Neue Daten konnten zeigen, dass eine kürzere Behandlungsdauer (5 Tage) mit systemischen Kortikosteroiden bei akuter Exazerbation einer COPD die gleiche Erfolgchancen hat, in den darauffolgenden sechs Monaten eine erneute Exazerbation zu verhindern, wie eine Behandlungsdauer von 14 Tagen. Ebenfalls wird der gezielte Einsatz von Antibiotika in diesem Artikel diskutiert.



Sebastian Ott

Akute Exazerbationen

Gemäss der SAPALDIA-Studie (*Swiss study on air pollution and lung diseases in adults*) liegt die Häufigkeit der COPD in der Schweiz bei 7–9% der erwachsenen Bevölkerung [1]. In einer Kohortenuntersuchung in Hausarztpraxen hatten 23% aller COPD-Patienten in den vorausgegangen drei Monaten eine therapiebedürftige Exazerbation erlitten [2, 3]. Als häufig exazerbierende COPD-Patienten (*frequent exacerbaters*) gelten solche mit zwei oder mehr behandlungsbedürftigen Exazerbationen pro Jahr. Je fortgeschrittener die COPD, desto häufiger sind Patienten *frequent exacerbaters*; im GOLD Stadium II sind es 22%, im Stadium III 33% und im Stadium IV gar 47% [4]. COPD-Exazerbationen sind ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei COPD [5]. Schlechte Lungenfunktion, fortgesetztes Rauchen



Jörg Daniel Leuppi

sowie in der Anamnese vorbekannte häufige Exazerbationen sind die wichtigsten Prädiktoren für wiederkehrende COPD-Exazerbationen [6]. Für Asthma und COPD gilt gleichermaßen, durch Tabakstopp und adäquate Pharmakotherapie Exazerbationen zu verhindern beziehungsweise zu behandeln [7].

Klinische Erfassung

Bei der COPD-Exazerbation kann der Schweregrad aufgrund der Symptomatik abgeschätzt werden; der Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur oder gar paradoxe Atembewegungen sind deutliche Zeichen einer schwereren Exazerbation. Verschlechterung oder erstmaliges Auftreten einer zentralen Zyanose, peripherer Ödeme, hämodynamischer Instabilität oder Verschlechterung des mentalen Zustands sind Zeichen einer lebensbedrohlichen Exazerbation [7]. Auch eine ungenügende Sauerstoffversorgung (Hypoxämie in der Pulsoxymetrie oder der Blutgasanalyse) ist ein Warnzeichen für eine gefährliche Exazerbationssituation.

Bei ungenügender Sättigung sollte bei der COPD-Exazerbation Sauerstoff appliziert werden, um die Sättigung über 90% zu halten. Auf der Notfallstation sollte mittels Blutgasanalyse neben der Sauerstoffversorgung auch das CO₂ gemessen werden, um eine CO₂-Retention bzw. respiratorische Erschöpfung rechtzeitig erfassen zu können. Bei drohender respiratorischer Erschöpfung sollte eine nicht-invasive Beatmung (NIV) erwogen werden. Dadurch können Intubationen und damit verbundene Komplikationen vermieden und die Gesamtprognose verbessert werden. Die nicht-invasive Beatmung bedarf einer engmaschigen Überwachung durch erfahrenes Personal. Bei ausbleibendem Ansprechen auf die nicht-invasive Beatmung darf sich eine Intubation nicht verzögern.

source: <http://boris.unibe.ch/78850/> | downloaded: 13.3.2017

Bronchodilatationstherapie

Bei der COPD-Exazerbation ist es wichtig, rasch und repetitiv sofort wirksame Bronchodilatoren (sowohl Beta-2-Mimetika wie auch Anticholinergika) zu inhalieren [7]. Die effizientesten Methoden sind die Applikation mit einem Dosieraerosol unter Verwendung einer Vorschaltkammer, oder Feuchtinhalationen mit einem Vernebler. Für die Applikation von intravenös verabreichtem Beta-2-Mimetikum gibt es keine guten Daten. Ebenso ist die Wirksamkeit von Theophyllin-Präparaten im akuten Anfall nicht bewiesen. Dies gilt gleichermassen für die COPD wie auch für das Asthma.

Systemische Glukokortikoide

Basierend auf den GOLD-COPD-Richtlinien wird bei der akuten Exazerbation grundsätzlich eine systemische Kortikosteroidtherapie von 30–40 mg oralen Prednison für 10–14 Tage empfohlen [7]. Randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass die systemische Kortikosteroidgabe die Länge der Hospitalisationszeit senken sowie die Lungenfunktion und die Symptome verbessern kann. Der grösste Effekt der systemischen Steroide wird in den ersten 3–5 Tagen erzielt [8]. Eine kürzlich erfolgte *Cochrane Review* von sieben Studien zeigte an 281 Patienten mit COPD-Exazerbation, dass es keinen Unterschied macht, ob die systemischen Steroide für kürzer oder länger als 7 Tage verabreicht werden [9]. Wir untersuchten in einer *non-inferiority*-Studie kürzlich, ob 5 Tage 40 mg Prednison/Tag genauso effektiv sind wie eine 14-tägige Gabe von systemischen Glukokortikosteroiden 40 mg/Tag. Bei dieser Studie behandelten wir alle COPD-Patienten mit einem Breitbandantibiotikum für sieben Tage und liessen alle mit einem inhalativen Kombinationspräparat sowie einem langwirksamen Anticholinergikum für sechs Monate inhalieren. Es wurden über 300 Patienten eingeschlossen, und die Zeit bis zur nächsten Exazerbation als primärer Endpunkt untersucht. Etwa ein Drittel der Patienten erlitt im Verlauf der nächsten sechs Monate eine erneute Exazerbation. Es bestand aber kein Unterschied im Auftreten der Re-Exazerbationen zwischen den Patienten, die initial für 5 und denjenigen, die für 14 Tage mit systemischen Steroiden behandelt worden waren. Somit ist eine 5-tägige systemische Steroidtherapie bei der COPD einer 14-tägigen Therapie nicht unterlegen. Die eingesetzte kumulative Dosis von Prednison beträgt lediglich etwa 380 mg für die 5-tägige Gabe im Vergleich zu fast 800 mg Prednison bei der 14-tägigen Therapie. Somit konnte gezeigt werden, dass eine 5-tägige systemische Kortikosteroidtherapie bei der akuten Exazerbation der COPD genügend ist [10].

Antibiotikagabe

Eine der wichtigen, aber gleichzeitig auch schwierigen Fragen bei der Behandlung einer akuten COPD-Exazerbation ist jene nach der Verordnung eines Antibiotikums. Einerseits ist bekannt, dass ein grosser Teil der akuten Exazerbationen durch einen Infekt der unteren Atemwege ausgelöst wird, wobei virale und bakterielle Infektionen gleichermassen eine Rolle spielen. Andererseits führt ein unkritischer Einsatz von Antibiotika – insbesondere von Breitspektrumantibiotika – durch Erhöhung des Selektionsdrucks zu einer weiteren Resistenzentwicklung. Deshalb ist es im Praxisalltag wichtig, diejenigen Patienten zu identifizieren, die tatsächlich einen bakteriellen Infekt als Ursache ihrer Exazerbation haben und somit auch von einer antibiotischen Behandlung profitieren können. Hierdurch lassen sich unnötige Antibiotikaverordnungen vermeiden.

In 50% infektiöse Ursache – aber meist Viren

Bei der akuten COPD-Exazerbation findet sich bei annähernd der Hälfte aller Fälle eine infektiöse Ursache, wobei neuere Untersuchungen zeigen, dass respiratorische Viren die führende Ursache sind und bei bis zu 75% der Fälle nachgewiesen werden können [11–14]. Neben Influzaviren sind vor allem das *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) sowie Corona-, Rhino- und humane Metapneumoviren zu nennen. Im Gegensatz hierzu scheinen Bakterien, die während einer Exazerbation isoliert werden, oft keine ursächliche Rolle zu spielen. Die unteren Atemwege von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD sind oftmals chronisch mit potenziell pathogenen Bakterien besiedelt. Selbst wenn es zu einer quantitativen Zunahme der kolonisierenden Erreger kommt, scheinen diese in den meisten Fällen keine relevante inflammatorische Reaktion zu verursachen.

Anders sieht es bei Neuinfektionen aus. In diesen Fällen können die «neuen» Keime eine relevante Inflammation auslösen und so zur Exazerbation führen [15–17]. Nur diese Patienten profitieren dann auch von einer antibiotischen Behandlung. Somit wird ersichtlich, dass nicht jede Exazerbation einer COPD auch einer antibiotischen Therapie bedarf. Hinzu kommt, dass im Rahmen einer bakteriellen COPD-Exazerbation – im Gegensatz zur Pneumonie – in der Regel nur eine lokal begrenzte Infektion vorliegt. Dies erklärt, warum Patienten mit einer COPD eher durch ein respiratorisches Versagen als durch die systemische Inflammation gefährdet sind, und sich nicht bei allen Patienten klassische Laborbefunde der Inflammation wie CRP-Erhöhung und Leukozytose finden lassen. Deshalb steht in der Regel eine Optimierung der anti-obstruk-

tiven Therapie im Vordergrund der therapeutischen Massnahmen, und nicht die Gabe von Antibiotika.

Identifikation derjenigen Patienten, die von einer Antibiotikagabe profitieren

Im Alltag können zur Identifikation von Patienten, bei denen ein Nutzen einer antibiotischen Therapie zu erwarten ist, auch weiterhin die erstmals 1987 von Anthonisen et al. [18] vorgeschlagenen Kriterien zur Definition einer Exazerbation (Zunahme der Dyspnoe, Zunahme der Sputummenge und Vorliegen eines eitrigem Sputums) zur Anwendung kommen (Tab. 1). Lediglich beim Vorliegen aller drei Kriterien (Exazerbation Typ I nach Anthonisen) liess sich im Rahmen der Doppelblindstudie ein signifikanter Vorteil einer antibiotischen Behandlung zeigen. Nachfolgend konnten Stockley et al. zeigen, dass eitriges Sputum bei der akuten COPD-Exazerbation der beste klinische Prädiktor für das Vorliegen eines relevanten bakteriellen Infekts ist [19]. Somit können COPD-Exazerbationen nach Stockley in zwei Typen unterschieden werden. Während Stockley Typ I durch eine Zunahme der Dyspnoe und gegebenenfalls auch der Sputummenge gekennzeichnet ist, liegt beim Stockley Typ II zusätzlich noch eitriges Sputum vor. Die häufigsten bakteriellen Erreger im Rahmen von COPD-Exazerbationen sind *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Atypische Erreger wie Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen spielen praktisch keine Rolle.

Erhöhte Entzündungsparameter können den Verdacht auf eine bakterielle Infektion nahelegen, ohne dass dies im Einzelfall allerdings als zuverlässiges Zeichen gelten kann. Weder ein erhöhtes CRP noch eine Leukozytose sind daher zur Therapiesteuerung geeignet. Neuere Biomarker wie zum Beispiel das Procalcitonin (PCT) können helfen, eine bakterielle Exazerbation (PCT $\geq 0,1$ ng/ml) von einer Exazerbation, die nicht bakteriell verursacht ist, zu unterscheiden. Eine Studie von 2007 konnte in 208 Patienten mit einer COPD-Exazerbation zeigen, dass der Antibiotikaverbrauch deutlich kleiner war, wenn das PCT in dem Management-Algorithmus mitberücksichtigt wurde [20].

Tabelle 1: Typisierung der akuten Exazerbation der COPD nach Anthonisen [18] und Indikation zur antibiotischen Behandlung.

Symptome: vermehrte Dyspnoe; vermehrte Sputumproduktion; vermehrte Sputumpurulenz		
Typ I	alle 3 Symptome	Indikation zur antibiotischen Behandlung
Typ II	nur 2 Symptome	Bei Typ II und III besteht eine Indikation zur antibiotischen Behandlung eines oberen Atemwegsinfektes nur, wenn purulentes Sputum vorliegt (= Stockley Typ II)
Typ III	nur 1 Symptom	
+ Fieber und/oder Zeichen eines oberen Atemwegsinfektes		

Zusammenfassend ist eine antibiotische Behandlung bei einer leichten Exazerbation, die ambulant behandelt werden kann, nicht generell indiziert. Nur bei Patienten mit einer schweren COPD (Stadium III und IV nach GOLD; FEV₁ <50% Soll) und Vorliegen eines eitrigem Sputums (Stockley Typ II) wird die Gabe von Antibiotika empfohlen. Hier sollten primär Aminopenicilline ± Betalaktamaseinhibitoren (z.B. Amoxicillin ± Clavulansäure) oder alternativ Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin) oder Tetracyclin in üblicher Dosierung zum Einsatz kommen [21]. Moderne Fluorchinolone sollten hier eher zurückhaltend verordnet werden, um unnötigen Resistenzenentwicklungen vorzubeugen (Tab. 2).

Auch bei schwereren Exazerbationen, die einer Hospitalisierung bedürfen, steht die anti-obstruktive und anti-inflammatorische Behandlung im Vordergrund. Auch hier wird eine antibiotische Behandlung in der Regel ebenfalls nur beim Vorliegen von eitrigem Sputum empfohlen (Stockley Typ II). Einzig bei Patienten, die eine Indikation zur Intensivtherapie haben, ist eine antibiotische Therapie generell indiziert.

Die Wahl des Antibiotikums hängt bei stationären Patienten von weiteren Risikofaktoren ab, zum Beispiel von einer möglichen oder bewiesenen Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*. Besteht kein Risiko für einen Infekt durch *Pseudomonas aeruginosa*, wird initial die

Tabelle 2: Therapieempfehlungen zur oralen antibiotischen Behandlung der exazerbierten COPD in Abhängigkeit vom Schweregrad der COPD (adaptiert nach [21]).

Leicht- bis mittelgradig (FEV₁ <80%; >50% Soll)

1. Wahl

- Aminopenicillin ± Beta-Laktamaseinhibitor
- Amoxicillin (/ Clavulansäure)

Alternativen

- Makrolide:**
- Azithromycin
 - Clarithromycin
 - Roxithromycin

oder

- Tetrazyklin
- Doxycyclin

Schwergradig (FEV₁ <50% Soll)

1. Wahl

- Aminopenicillin + Beta-Laktamaseinhibitor:
- Amoxicillin/Clavulansäure

Alternativen

- Fluorchinolon:**
- Moxifloxacin
 - Levofloxacin

Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa*

1. Wahl

- Fluorchinolon:**
- Levofloxacin
 - Ciprofloxacin

Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa*: antibiotische Vorbehandlung, schwergradige COPD (FEV₁ <30%), systemische Glukokortikoide (>10 mg/d), kürzlich zurückliegende Hospitalisierung, Aspiration

parenterale Gabe eines Aminopenicillins immer in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor (z.B. Amoxicillin + Clavulansäure), Cephalosporin der II. oder III. Generation (z.B. Ceftriaxon) oder bei Therapieversagen resp. Unverträglichkeit respiratorischen Fluorchinolone (z.B. Moxifloxacin) empfohlen. Dementsprechend wird bei bekannter Pseudomonasbesiedelung oder Risikofaktoren für einen Pseudomonasinfekt sowie bei beatmeten Patienten die Verordnung eines pseudomonaswirksamen Penicillins (z.B. Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporins (Cefepim, Ceftazidim), Carbapenems (Imipenem, Meropenem, Doripenem) oder Fluorchinolons (Ciprofloxacin, Levofloxacin) empfohlen [21].

Bestimmte Antibiotikaklassen, vor allem Makrolide, haben neben der direkten antibakteriellen Wirkung auch immunmodulatorische Eigenschaften. Diese Effekte machen wir uns bei der Behandlung von Patienten mit schweren pulmonalen Grundkrankheiten wie beispielsweise Cystischer Fibrose und chronischer Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* schon seit Jahren erfolgreich zunutze. Hierdurch kann unter anderem die Häufigkeit von Exazerbationen reduziert werden. Auch für die Langzeittherapie mit Makroliden bei schwerer COPD, Asthma und Bronchiektasen gibt es erste vielversprechende Daten [22–24]. So konnten jüngste Studien zeigen, dass eine Dauertherapie mit Makroliden bei COPD-Patienten zu einer Abnahme der Exazerbationshäufigkeit, der Sputummenge und Inflammationsmarker führt [22]. Allerdings müssen diese positiven Effekte auch immer vor dem möglichen Risiko von Resistenzentwicklungen unter einer antibiotischen Dauertherapie gesehen werden. Somit sollten diese neuen Therapieansätze nur für sehr ausgewählte Patienten und in Zusammenarbeit mit einem Pneumologen in Erwägung gezogen werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C, Curjuric I, Felber Dietrich D, Braendli O, Brutsche M, Burdet L, Frey M, Gerbase MW, Ackermann-Lieblich U, Pons M, Tschopp JM, Rochat T, Russi EW. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *Eur Respir J*. 2010 Dec;36(6):1259–69.
- 2 Jochmann A, Neubauer F, Miedinger D, Schaefroth S, Tamm M, Leuppi JD. General practitioner's adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of the Swiss COPD Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2010 Apr 21.
- 3 Jochmann A, Scherr A, Jochmann DC, Miedinger D, Török SS, Chhajed PN, et al. Impact of adherence to the GOLD guidelines on

symptom prevalence, lung function decline and exacerbation rate in the Swiss COPD cohort. *Swiss Med Wkly*. 2012 Apr 5

- 4 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128–38.
- 5 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.
- 6 Abu Hussein N, Bridevaux PO, Chhajed P, Fitting JW, Geiser T, Joos Zellweger L, et al. Factors associated with exacerbation in a general practitioners'-based Swiss chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cohort. *Eur Respir J* 2013;P5102.
- 7 www.goldcopd.com.
- 8 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1941–7.
- 9 Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD006897. doi:10.1002/14651858.CD006897.pub2. Review.
- 10 Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2223–31.
- 11 Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases requiring hospitalization – a case control study. *Thorax* 2003;58:37–42 (2b)
- 12 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbation and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1648–723.
- 13 Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114–21.
- 14 Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115–20.
- 15 Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–71.
- 16 Sethi S, Wrona C, Grant BJ, et al. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448–97.
- 17 Sethi S, Wrona C, Escheberger K, et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:491–7.
- 18 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
- 19 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638–723.
- 20 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007 Jan;131(1):9–19.
- 21 Höffken G, et al. S3 Leitlinie zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 2009;154:1450–5.
- 22 Albert RK, Connert J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
- 23 Brusselle GG, Vander Stichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322–9.
- 24 Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:1494–6.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jörg D. Leuppi
Professor für Innere Medizin
Universität Basel
Chefarzt Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal
jorg.leuppi[at]kssbl.ch