

Akute Exacerbation der COPD

Mit einer akuten Exacerbation (AECOPD) der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wird eine Aggravierung der COPD-Symptome bezeichnet, die über die normalen täglichen Schwankungen der Erkrankungssymptomatik hinausgeht, mindestens über 24 Stunden andauert und eine Anpassung der regulären medikamentösen Therapie erfordert [1].

Es kommt vor allem zu einer Zunahme der Dyspnoe, zur Zunahme des Sputumvolumens und Veränderung der Sputumcharakteristik, hier v.a. Zunahme von Purulenz und Viskosität sowie zu einer Steigerung der Hustenfrequenz und -intensität (Abb. 1); Fieber tritt nicht immer auf. Des Weiteren kann es zu Thoraxschmerzen, Schlafstörungen und vor allem auch zu Bewusstseinsstörungen kommen, gerade bei Auftreten einer Hyperkapnie.

Vom Schweregrad her werden leichte (ambulant behandelbar; keine Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe bzw. respiratorischen Unterstützung, kein erhöhtes Risiko der Dekompensation einer extrapulmonalen Komorbidität), mittelschwere (stationär zu behandeln, schwere Dyspnoe, Atemfrequenz >30/min, schwere Komorbidität, notwendige Sauerstoffgabe), und schwere Exacerbation (Intensivbehandlung notwendig, Zeichen der ventilatorischen Erschöpfung, respiratorische Azidose, Bewusstseinsstrübung, Zeichen kardialer Dekompensation, Notwendigkeit der respiratorischen Unterstützung) voneinander unterschieden.



Dr. med. Andreas Piecyk
Zürich

bakteriell vor allem *Hämophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* sowie *Moraxella catarrhalis*, von viraler Seite unter anderem Rhinovirus oder Respiratory Syncytial Virus in Frage. Das Erregerspektrum bei einer Exacerbation ist auch abhängig vom Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung. Je höher der Schweregrad der COPD umso wahrscheinlicher ist eine Infektion mit gramnegativen Keimen, wie *Pseudomonas aeruginosa* als Ursache für eine Exacerbation [4]. Zudem gelten auch ein vorheriger Spitalaufenthalt (während der vorgehenden 3 Monate), häufiger Antibiotikagebrauch (mehr als 4 Therapien jährlich), eine schwere COPD (FEV1 <50 %), Nachweis von *Pseudomonas* in der Vergangenheit und eine systemische Steroidmedikation als Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*infektion [5].

Kardiovaskuläre Ursachen

Als Ursache für eine Exacerbation kommen auch Myocardischämie, Herzinsuffizienz, Aspiration oder auch eine Lungenembolie in Frage [6]. In einer Metaanalyse wurde bei insgesamt 550 Patienten mit einer COPD Exacerbation sogar eine Lungenembolie-Prävalenz von 20 % ermittelt, wobei aber unklar blieb, ob die Lungenembolie Ursache oder aber Folge der Exacerbation war.

Risikofaktoren

Als Risiko für eine AECOPD gelten unter anderem fortgeschrittenes Lebensalter, Untergewicht, vorausgegangene Antibiotikatherapie, COPD bedingte Hospitalisation innerhalb des letzten Jahres, Vorhandensein einer COPD bedingten pulmonalen Hypertonie, Hyperkapnie und Komorbiditäten, wie gastrooesophagealer Reflux, ischämische Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus. Hingegen ist ein hoher FEV 1 Wert in der Lungenfunktion mit einem geringeren Risiko für eine AECOPD verbunden.

In der ECLIPSE Studie zeigte sich bei über 2000 untersuchten Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD (GOLD II-IV), die über gesamt drei Jahre beobachtet wurden, dass als der beste einzelne Vorhersagewert für eine akute Exacerbation eine zurückliegende Exacerbation gilt, unabhängig vom COPD Schweregrad [2]. Die Mortalität steigt mit der Exacerbationsfrequenz an, insbesondere dann, wenn eine Krankenhausbehandlung notwendig ist. So weisen COPD-Patienten mit zwei und mehrmals jährlichen Exacerbationen eine um über 50% höhere Mortalität auf als solche ohne Exacerbationen [7].

ABB. 1 Kardinalsymptome der AECOPD

- ▶ Zunahme der Dyspnoe
- ▶ Sputumverfärbung/-purulenz
- ▶ Zunahme der Sputummenge
- ▶ Zunahme des Hustens

Die AECOPD ist für die Progredienz der COPD-Erkrankung relevant, welche mit einer weiteren Abnahme der Lungenfunktion und damit Symptomzunahme verbunden ist. Daher ist es eines der Hauptziele des COPD-Therapie-Managements, eine Exacerbation zu vermeiden, Exacerbationshäufigkeit und Schweregrad korrelieren mit der Progredienz der Erkrankung. Die Häufigkeit des Auftretens einer AECOPD ist meist stadienabhängig, so treten im Mittel bei Patienten mit COPD im GOLD Stadium 2 jährlich 0,85, im Stadium 3 1,34 und im Stadium 4 2,0 Exacerbationen pro Patient auf [2]. Diese Problematik wird auch in der neuen GOLD Stadieneinteilung berücksichtigt, in der neben dem Lungenfunktionseinschränkungs-Grad auch Symptomatik und Exacerbationshäufigkeit erfasst werden [1].

Virale und/oder bakterielle Atemwegsinfekte

Für mehr als 70 % aller COPD Exacerbation sind virale und/oder bakterielle Atemwegsinfekte verantwortlich [3]. Hierbei kommen

ABB. 2	Indikationen für eine Hospitalisation wegen AECOPD (nach GOLD)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Deutliche Zunahme der Dyspnoe ▶ Schwere COPD ▶ Auftreten von alarmierenden Symptomen wie Zyanose, periphere Oedeme ▶ Häufige vorausgegangene Exacerbationen ▶ Rasche Progression der Symptomatik ▶ Versagen der ambulanten Therapie ▶ Relevante Komorbiditäten ▶ Bewusstseins Einschränkung ▶ Neu aufgetretene Arrhythmie ▶ Schlechter Allgemeinzustand ▶ Hohes Alter ▶ Unzureichende häusliche Versorgung

ABB. 3	Erfolgreiches Management der akuten COPD Exacerbation (AECOPD) durch
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Identifikation und Therapie der Ursache der Exacerbation ▶ Verbesserung der Lungenfunktion durch Therapie mit z.B. Bronchodilatoren ▶ Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung und Sekretolyse ▶ Vermeidung einer Intubation durch nicht invasive Beatmung ▶ Vermeidung von Immobilitätsfolgen wie v.a. thromboembolische Komplikationen und Dekonditionierung ▶ Vermeidung erneuter Exacerbationen ▶ Gewährleistung eines optimalen Ernährungsstatus ▶ Adäquate Behandlung von Komorbiditäten

Hospitalisation

Die Entscheidung, einen Patienten mit AECOPD zu hospitalisieren sollte unter anderem bei nicht oder nicht adäquatem Ansprechen der ambulanten Therapie, deutlicher Zunahme der Dyspnoe, Beschwerden bei der Nahrungsaufnahme, Verschlechterung einer bestehenden Hypoxämie oder Hyperkapnie, Vorhandensein einer akuten respiratorischen Azidose Verschlechterung der Vigilanz, sowie Problemen mit der häuslichen Versorgung und Unsicherheit mit der Diagnosestellung getroffen werden. Zudem ist das Vorliegen von Komorbiditäten wie Pneumonie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder Nieren- und Leberfunktionsstörungen ein Hospitalisationsgrund (Abb. 2).

Diagnostik

Zur initialen Diagnostik bei V.a. AECOPD gehören neben der ausführlichen Anamnese, und körperlichen Untersuchung, ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen, um eine AECOPD von einer eventuell vorliegenden Pneumonie zu differenzieren, Ekg und eine Laboruntersuchung. Als Laborparameter zur Differentialdiagnose der Entzündung eignet sich das Procalcitonin, um zu entscheiden ob bei negativem Wert eventuell auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden kann [8]. Vor allem sollte auch die differentialdiagnostische Abklärung von Erkrankungen mit einem ähnlichen klinischen Bild, wie Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung, Pneumothorax, Lungenembolie und Pneumonien erfolgen

Neben der Pulsoxymetrie ist eine arterielle Blutgasanalyse (kapillär reicht aus) einerseits indiziert und wichtig für die Unterscheidung zwischen einer allein hypoxischen und einer zusätzlich hyperkapnischen Ateminsuffizienz, andererseits sinnvoll zur Verlaufsbeurteilung eines Therapieerfolgs.

Routinemässige Sputumuntersuchungen hinsichtlich Erregerdiagnostik bei der COPD Exacerbation machen weniger Sinn, insbesondere auch wegen der fraglichen Qualität einer Sputumprobe und der damit schlechten Verlässlichkeit. Nach den GOLD Richtlinien kann jedoch eine qualitativ gute Sputumprobe zur Erregerdiagnostik bei Therapieversagern hilfreich sein. Zudem wird eine Sputumuntersuchung bei Häufigexacerbierern, besonders schweren Erkrankungen und V.a. Vorliegen multiresistenter Bakterien empfohlen, am besten dann wenn auch eine Sputumpurulenz vorliegt [9].

Management

Das Management der akuten Exacerbation der COPD basiert auf den in Abb. 3 aufgezeigten Punkten.

Die Hauptkomponenten der Exacerbationstherapie sind kurzwirksame Bronchodilatoren (Sympatikomimetika/Parasympatikolytika), Glukocorticoide und Antibiotika. Hinsichtlich der Wirksamkeit gibt es keine grossen Unterschiede zwischen kurz wirksamen Bronchodilatoren und kurz wirksamen Anticholinergika, auch eine Kombinationstherapie ist möglich. Zur Applikation eignet sich bei Patienten, die im Rahmen der Exacerbation Probleme mit der Inhalation über Dosieraerosol haben eine Feuchtinhalationstherapie mit Kompressionsvernebler.

Die systemische Gabe von Glucocorticoiden verbessert Symptome und Lungenfunktion, führt zu einer Senkung der Hospitalisationsdauer, sie ist generell immer bei einer Exacerbation indiziert.

Die intravenöse Cortison-Therapie kann bei Patienten, die sich auf die orale Therapie ungenügend verbessern, bzw. die keine orale Medikation zu sich nehmen können oder eine enterale Resorptionsstörung aufweisen, zur Anwendung kommen. Als Dosierungsrichtlinie wird eine Steroidtherapie oral mit 30 - 40 mg Prednison täglich für 7 -10 Tage empfohlen, mangels in Studien nicht nachweisbarer Dosis-Wirkungs-Beziehung sollte eine Maximal-Dosierung von 1 -2 mg/kg KG nicht überschritten werden [10].

Eine Antibiotikatherapie wird vornehmlich bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD und/oder purulentem Sputum empfohlen, bzw. wenn bei einer schweren Exacerbation eine mechanische Beatmung(nicht invasiv/invasiv) eingeleitet werden muss.

Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Form der Exacerbation erhöht eine antibiotische Therapie die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verbesserung. Eine antibiotische Therapie wird nicht empfohlen bei milder Exacerbation.

Die Auswahl der Antibiotika sollte nach einer gewissen Risikostratifizierung erfolgen, welche neben lokalen Antibiotika-Resistenz-Problemen das Lebensalter über 65 Jahre, Komorbiditäten (v.a. Herzerkrankungen), Schweregrad der COPD (v.a. FEV kleiner 50%), höhere Exacerbationsfrequenz (mehr als 3/Jahr) und Antibiotikatherapie innerhalb der letzten drei Monate beinhaltet.

Bei einer grossen Kohortenstudie bei über 19'000 Patienten, die wegen einer AECOPD mit oralen Glucocorticoiden und mit oder ohne Antibiotika behandelt wurden fand sich im Mittel eine signifikant längere Zeit bis zur nächsten Exacerbation in der zusätzlich mit Antibiotika behandelten Patientengruppe (418 vs. 321 Tage),

sowie auch zwischen zweiter und dritter Exazerbationsepisode (240 vs 127 Tage) bei einer Verminderung der Gesamt mortalität [11].

Für den Einsatz von Mukolytika bei einer AECOPD gibt es keine belegte Empfehlung, im Vergleich zu Placebo zeigt sich generell kein Einfluss auf die Verbesserung von Lungenfunktion, Oxygenierung oder Hospitalisationsdauer. Ebenso bringt Theophyllin neben den eingesetzten Steroiden und Bronchodilatoren grundsätzlich keinen zusätzlichen Benefit sondern weist zudem ein relevantes Nebenwirkungspotential auf.

Hinsichtlich der Oxygenierung mittels Sauerstoffgabe sollte bei Patienten mit AECOPD eine Sauerstoffsättigung von 88-92 % (Ziel PaO₂ über 60 mmHg) angestrebt werden, sehr hohe Sauerstoffflussraten erhöhen das Risiko einer Hyperkapnie und damit auch einer möglichen Intubation, auch wenn COPD-Patienten mit bereits vorbestehender Hyperkapnie höhere CO₂-Partialdrucke tolerieren.

Mit Einführung der nichtinvasiven Beatmung hat sich die Anzahl invasiv beatmeter COPD Patienten mit Exazerbation deutlich vermindert, auch wenn nicht immer auf die invasive Beatmung verzichtet werden kann. Bei fehlenden Kontraindikationen kommt die nichtinvasive Beatmung bevorzugt zum Einsatz und kann bei Patienten mit AECOPD und Hyperkapnie (pCO₂ grösser 45 mmHg) im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie die Intubation und damit verbundene Komplikationen verhindern, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Spital verkürzen sowie das Überleben verlängern. [12]

Erfolg

Die Krankenhaussterblichkeit der AECOPD liegt immer noch um 5 % und steigt mit zunehmendem Alter massiv an, bei Patienten mit AECOPD über 65 Jahre um 60 %. Circa 14 % der COPD Patienten, die wegen einer AECOPD hospitalisiert werden müssen sterben innerhalb der ersten drei Monate nach Entlassung. Auch wenn sich ein Patient von der Exazerbation wieder teilweise erholt, kann er nicht wieder seinen ursprünglichen Gesundheitsstand erreichen.

Therapieziele

Jegliche therapeutische Massnahme sollte darauf abzielen, eine weitere, zukünftige Exazerbation zu verhindern, insbesondere Rauchstopp-Massnahmen, pulmonale Rehabilitation, Impfungen (Influenza- und Pneumokokken-Impfung), adäquater Medikamenteneinsatz, v.a. Inhalativa sowie Schulungen zur Sicherstellung der richtigen Inhalationstechnik (Abb. 4).

Dr. med. Andreas Piecyk

LungenZentrum Hirslanden
Witellikerstrasse 36, 8008 Zürich
a.piecyk@lungenzentrum.ch

ABB. 4	Therapeutische Massnahmen zur Exazerbationsprophylaxe
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Raucherentwöhnung ▶ Schutzimpfungen (Influenza, Pneumokokken) ▶ Inhalative Anticholinergika ▶ Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika ▶ Bakterienlysate oral ▶ Inhalative Glukokortikoide bei schwerer COPD (FEV₁ < 50%) ▶ Patientenschulung ▶ Lungenvolumenreduktion ▶ Pulmonale Rehabilitation

Take-Home Message
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Die AECOPD ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung und ist durch eine Zunahme der Atemwegssymptome Dyspnoe, Sputummenge und gegebenenfalls auch Verfärbung charakterisiert, die über die täglichen dieser Symptome hinausgeht und die eine Aenderung der regelmässigen Medikation notwendig macht ◆ Die häufigsten Auslöser einer AECOPD sind virale und/oder bakterielle Infekte. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa ◆ Ob ein Patient mit AECOPD stationär aufgenommen werden muss entscheiden insbesondere klinisches Erscheinungsbild, Alter, Komorbiditäten und Schweregrad der COPD (FEV₁ kleiner 30 % vom Soll) ◆ Die Therapie der AECOPD besteht in der Gabe von inhalativen Bronchodilatoren (Betamimetika und/oder Parasympatikolytika, Steroiden (Oral oder intravenös), Sauerstoffapplikation, Gabe von Antibiotika, v.a. bei purulentem Sputum, schwergradiger Exazerbation und notwendiger (nichtinvasiver/invasiver) Beatmungstherapie ◆ Neben dem Verzicht auf Rauchen sind die Exazerbationsvermeidung und prophylaxe eine der wichtigsten Massnahmen und Ziele, um den Progress einer COPD zu verlangsamen oder aufzuhalten

Literatur:

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: Revised 2011. Global initiative for Chronic obstructive lung disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org> (Accessed on April 30, 2012).
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363:1128-1138.
3. Celli B.R., Barnes P.J. : Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 29: 1224-1238.
4. Eller J et al: Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest. 1998 113(6):1542-1548.
5. Woodhead M, Blasi F. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011 ;17 (Suppl. 6) : E1-E59.
6. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 2009; 135:786-793.
7. Soler-Cataluña JJ et al., Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60:11 925-931
8. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al (2007) Anti-biobiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest 131(1):9-19.
9. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106:196-204.
10. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I (2001) Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. Chest 119(3):726-730
11. Roede BM, Bresser P, Prins JM, et al. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. Eur Respir J 2009; 33:282-288.
12. Plant PK, Owen JL, Elliott MW (2000) Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 355:1931-1935.