Martin Frey

Exazerbation bei COPD: Therapie und Prävention

Nach einem Referat am SGIM Great Update 2011

Obwohl Diagnose und Therapie von Exazerbationen zu den Alltagsaufgaben der grundversorgenden Ärzte und der Pneumologen gehören, ist man sich der Bedeutung der Exazerbation und vor allem ihrer Prävention erst in den letzten Jahren bewusst geworden. Lange war vor allem das Einsekundenvolumen unbestrittener und alleiniger Risikofaktor und hat auch durch die rein lungenfunktionell orientierten Schweregradeinteilungen unser Denken geprägt. Die Erforschung der Bedeutung der Exazerbation ist durch die Schwierigkeit ihrer Definition erschwert: Die Exazerbation bleibt nach wie vor ein anamnestisch zu erhebendes Ereignis im Krankheitsverlauf und ist mitunter schlecht von Alltagsschwankungen der Tagessymptome bei COPD-Patienten abzugrenzen.

Definitionen

Gemäss den GOLD-Richtlinien [1] ist eine Exazerbation charakterisiert durch eine Verschlechterung der respiratorischen Symptome, welche die von Tag zu Tag vorhandenen Befindlichkeitsschwankungen übersteigen und zu einer *Therapieänderung führen*. Damit ist nicht festgelegt, ob diese mit einer Arztkonsultation verbunden ist oder durch eine Anpassung der Medikation durch den Patienten selbst erfolgt. Eine immer noch gebräuchliche differenzierte Definition der Exazerbation stammt von Anthonisen [2], der die drei Symptome, Dyspnoe, Sputumvolumen und Verfärbung des Sputums nennt und drei Typen unterscheidet. In seiner Arbeit von 1987 konnte er aufzeigen, dass die Patienten mit Typ-1-Exazerbation (alle 3 Symptome vorhanden) von einer antibiotischen Therapie profitieren; bei den anderen Typen steht zur Debatte, ob die Ätiologie nicht-bakteriellen Ursprungs und die Effektivität von Antibiotika damit fraglich ist.

Ätiologien / Differentialdiagnosen

Im klinischen Alltag gelingt es oft nicht, die Ätiologie einer Exazerbation definitiv zu klären. In die Mehrzahl der Fälle dürften aber virale, bakterielle oder kombinierte bzw. sequentielle Infektionen die Ursache sein. Andere mögliche Ätiologien sind Schadstoffbelastungen und natürlich auch Compliance-Probleme. Nicht vergessen darf man, dass auch andere Erkrankungen zu klinisch ähnlichen Erscheinungsbildern führen können: dekompensierte Herzinsuffizienz, Pneumothorax, Lungenembolie und natürlich auch Pneumonien.

Exazerbation als Prognosefaktor

Aus der klinischen Alltagserfahrung ist es evident, dass Patienten mit gleichem Obstruktionsgrad sehr unterschiedlich häufig exazerbieren und dass Patienten mit häufigen Exazerbationen einen schwereren Verlauf aufweisen.

In der ECLIPSE-Studie [3] konnte gezeigt werden, dass die Exazerbationsrate mit dem Obstruktionsgrad zunimmt, dass es aber andererseits auch eine Gruppe von häufig Exazerbierenden gibt, die auch bei noch geringerem Obstruktionsgrad häufig auf Interventionen angewiesen sind. Das Auftreten von Exazerbationen muss heute als klarer Risikofaktor angesehen werden. So weisen z.B. Patienten mit zwei und mehr Exazerbationen pro Jahr eine um über 50% höhere Mortalität auf als Patienten ohne Exazerbationen [4]. Ebenfalls eindrücklich ist die Auswirkung der Exazerbationen auf die Lebensqualität [5].

GOLD-Richtlinien: Neue Sichtweise

Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass heute neben der klassischen Einteilung der GOLD-Stadien [6] zur Risikoevaluation einerseits die Symptomatik z.B. mit Hilfe einer Dyspnoe-Skala oder des CAT-Scores erfasst wird, andererseits die Exazerbationsrate mitberücksichtigt wird. Hier wird unterschieden zwischen 0–1 Exazerbation pro Jahr oder 2 und mehr. Mit dieser Methode lässt sich der spezifische Phänotyp des betroffenen COPD-Patienten wesentlich besser erfassen und eine individualisierte Behandlungsstrategie planen.

Therapie der Exazerbation

Die erste und häufig von dem Patienten selbständig durchgeführte Massnahme ist die Intensivierung der Behandlung mit Bronchodilatatoren und zusätzlicher Einsatz von kurzwirksamen Substanzen. Grosse Bedeutung kommt dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zu, wobei üblicherweise Prednisolon (0,5 mg/kg) während 10 bis 14 Tagen eingesetzt wird.

Laufende Studien werden zeigen, ob eventuell auch eine kürzere Therapiedauer möglich ist. Eine systemische Steriodtherapie über 14 Tage hinaus zeigt keine Verbesserung des Verlaufes und führt zu vermehrten Nebenwirkungen [7, 8]. Obwohl der Einsatz von Kortikosteroiden weitgehend unbestritten ist, werden sie in der Alltagspraxis nicht selten wegen Angst vor Immunsuppression nur zögerlich oder gar nicht eingesetzt.

> Obwohl der Einsatz von Kortikosteroiden weitgehend unbestritten ist, werden sie in der Alltagspraxis nicht selten wegen Angst vor Immunsuppression nur zögerlich oder gar nicht eingesetzt

Daneben ist die Frage des Antibiotikaeinsatzes wesentlich komplexer. Ein erheblicher Teil der Exazerbationen kommt primär nicht durch einen bakteriellen Infekt zustande. Das Vorliegen einer mittelschweren oder schweren COPD oder purulentes Sputum spricht für den Einsatz von Antibiotika. Der Einsatz von neuen Biomarkern wie z.B. Procalcitonin kann unnötige Antibiotikabehandlungen reduzieren [7, 9].

Zusammenfassend kann formuliert werden, dass Antibiotika umso eher eingesetzt werden sollten, je schlechter der Zustand des Patienten, je fortgeschrittener die COPD und je eitriger das Sputum ist. Kein Zweifel an der Antibiotika-Indikation besteht bei Patienten mit Intensivpflegebedürftigkeit.

Neben diesen medikamentösen Strategien ist der Patient häufig auf eine vorübergehende Sauerstofftherapie und je nach Klinik auf eine nichtinvasive oder invasive Beatmung angewiesen.

Prävention der Exazerbation

Ein wesentlicher Aspekt des Disease Management bei COPD ist damit die Verhütung von Exazerbationen. Moderne Medikamentenstudien haben den Effekt auf Exazerbationen als primären Endpunkt eingeschlossen. Generell kann formuliert werden, dass die meisten routinemässig eingesetzten Medikamente einen mehr oder weniger grossen Effekt auf die Exazerbationsrate haben. Dieser Aspekt steht nun somit bei der Therapieplanung mindestens gleichwertig im Vordergrund wie Effekte auf Dyspnoe und respiratorische Lebensqualität.
Nicht vergessen werden darf, dass auch nichtmedikamentöse Therapien die Exazerbationsraten zu senken vermögen (Tab. 1).

Tabelle 1
Prävention von Exazerbationen.

Pharmakologisch:
Kurzwirksame Bronchodilatatoren
Langwirksame Bronchodilatatoren
Inhalative Kortikosteroide
Kombinationspräparate
Mukolytika / Acetylcystein
Macrolide
Roflumilast
Bakterienlysate
Nicht pharmakologisch:
Rehabilitation
Lungenvolmenreduktionschirurgie
Sauerstoffheimtherapie
Heimbeatmung
Impfungen
Nikotinabstinenz

Ansätze zur Exazerbationsreduktion

Bereits bei den seit Jahrzehnten eingesetzten kurzwirksamen Betastimulatoren und Ipratropiumbromid ist eine Senkung der Exazerbationsfrequenz nachgewiesen worden [10]. Dasselbe trifft auch auf alle derzeit in der Schweiz erhältlichen langwirksamen Betastimulatoren und Tiotropium zu. Während die Bronchodilatatoren beider Klassen natürlich auch unter dem Aspekt der Verbesserung der Anstrengungstoleranz und Dyspnoe eingesetzt werden, ist die Wertigkeit der topischen Steroide im Vergleich zum Einsatz bei Asthma bronchiale weniger offensichtlich. Hier hat es sich gezeigt, dass bei vorgeschrittenen COPD-Patienten (ab GOLD-Stadium III) mit häufigen Exazerbationen eine Verbesserung der Exazerbationsrate durch topische Steroide erwartet werden darf [1]. Nicht unerwähnt werden muss aber, dass in der grössten Studie mit einem Kombinationspräparat [11] eine Zunahme der Pneumonien festgestellt wurde.
Ein neuer Therapieansatz ist der Einsatz des Phosphodiesterase-4-Inhibitors Roflumilast, der zwar wenig unmittelbare Auswirkungen auf die Atemmechanik zeigt, aber eine signifikante Reduktion der Exazerbationen um ca. 20% bei mittelschweren bis schweren COPD-Patienten zeigt [12]. Unklar ist derzeit die Bedeutung dieser Medikation bei Patienten, die bereits inhalierte Steroide erhalten. Patienten mit dieser neuen Substanzgruppe sollten betreffend Nebenwirkungen (Nausea, Appetitrückgang, Abdominalschmerzen und Gewichtsverlust) überwacht werden.
Nachdem früher immer wieder versucht wurde, Antibiotika als Langzeitprophylaxe einzusetzen und dieser Therapieeinsatz verworfen wurde, konnte gezeigt werden, dass z.B. mit dem Einsatz von Azithromycin im Sinne einer Immunmodulation eine Reduktion der Exazerbationen erreicht werden kann [13]. Bedenken bestehen aber im Hinblick auf eine vermehrte Resistenzentwicklung, so dass diese Langzeittherapie derzeit noch nicht als Routinemassnahme empfohlen werden kann. Der im Praxisalltag häufige Einsatz von Mukolytika und Antioxidantien, wie z.B. N-Acetylcystein oder Carbocystein, ist derzeit ebenfalls umstritten [1]. Es bestehen Hinweise, dass diese Substanzen bei Patienten, welche keine inhalativen Steroide erhalten, einen gewissen Exazerbationsschutz darstellen.

Nicht pharmakologische Ansätze zur Exazerbationssenkung

Bewegungsmangel ist ein etablierter Risikofaktor bei COPD [14], und damit ist die pulmonale Rehabilitation eine logische therapeutische Konsequenz [15]. Es ist unter diesem Aspekt nicht erstaunlich, dass auch die pulmonale Rehabilitation unmittelbar nach Exazerbation den Verlauf günstig beeinflusst. Die Metaanalyse von Puhan [16] zeigt eine eindrückliche Senkung des Hospitalisationsrisikos um 78% und des Mortalitätsrisikos um 72%. Dies bedeutet, dass die pulmonale Rehabilitation nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität, der Anstrengungstoleranz und der Arbeitsfähigkeit eingesetzt werden soll, sondern eben auch zur Reduktion der Exazerbationsrate.

> Die Rehabilitation ist auch kurz nach Exazerbation wirksam und verbessert den Langzeitverlauf.

Sehr interessant ist die Tatsache, dass auch Lungenvolumenreduktionschirurgie zu einer Reduktion der Exazerbation führen kann [17]. Dieser Effekt geht parallel zur Zunahme des Einsekundenvolumens.
Die Sauerstoffheimtherapie trägt Wesentliches zur Stabilität der COPD-Patienten bei. Eine Studie, die sich mit Patienten mit «verpasster Sauerstoffindikationsstellung» befasst hat, konnte eine deutliche Zunahme der Hospitalisationsrate bei Patienten ohne Sauerstoffheimtherapie aufzeigen. Im Gegensatz zur Sauerstoffheimtherapie ist der Effekt der eher selten eingesetzten Heimventilation auf die Exazerbationsrate nicht eindeutig nachgewiesen.
Eindrücklich hingegen ist der Effekt der kostengünstigen Influenzaimpfung, die eine Reduktion der Mortalität um 70% und der Hospitalisationsrate um 52% erreichen kann [18]. Dasselbe trifft auch für die Pneumokokken-Impfung zu. Insgesamt dürften die Impfungen die kostengünstigste Massnahme zur Exazerbationssenkung bei hoher Wirksamkeit sein.
Dass die Nikotinabstinenz ebenfalls zu einer Senkung der Exazerbationshäufigkeit senkt, ist seit der Lung Health Studie [19] bekannt. Die Zunahme der Exazerbationen bei weiterrauchenden Patienten dürfte ein Teilaspekt des schlechteren Verlaufes bei weiterrauchenden COPD-Patienten sein.
Ein interessanter Ansatz ist der Einsatz von Bakterienlysaten, die eine gewisse Senkung der Exazerbationsfrequenz bewirken können, wobei leider die Langzeiteffekte zu wenig gut untersucht sind [1].

Exazerbationsreduktion aus Teilaufgabe des Disease Management bei COPD

Die Betreuung von COPD-Patienten über Jahrzehnte ist eine aufwendige Langzeitaufgabe. Es geht dabei nicht nur um die Senkung der Mortalität und der Verhinderung von Komplikationen,

sondern auch um Modulation des Verlaufs. Das Augenmerk soll dabei nicht nur auf diesen Endpunkten, sondern auch auf der Verbesserung der Dyspnoe und Lebensqualität und eben der Exazerbationsrate liegen. Obwohl wir derzeit über keine Methode verfügen, die COPD zu heilen oder die Progression langfristig zu stoppen, gelingt es doch, mit Bündelung der oben erwähnten Massnahmen den Verlauf und insbesondere die Häufigkeit der Exazerbationen erheblich zu beeinflussen. Das Erkennen der «häufig exazerbierenden COPD-Patienten» wird dazu führen, dass diese Patienten intensiviert betreut und behandelt werden, womit wir einer individualisierten Therapie bei COPD-Patienten näher kommen werden.

Literatur

1 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: http://www.goldcopd.org/.
2 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196–204.
3 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128–38.
4 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925–31.
5 Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax. 2003;58:589–93.
6 COD Guidelines.sdfsf.
7 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1999;340:1941–7.
8 Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2003;348:2618–25.
9 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest .2007;131:9–19.
10 Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. Chest. 1999;115:635–41.
11 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775–89.
12 Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD002309.
13 Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011;365:689–98.
14 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006;61:772–8.
15 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002:CD003793.
16 Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD005305.
17 Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:164–9.
18 Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine. 1999;17 Suppl 1:S91–3.
19 Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE. Bronchodilator response in the lung health study over 11 yrs. Eur Respir J. 2005;26:45–51.

Korrespondenz:
Dr. med. Martin Frey
Chefarzt Pneumologie
Klinik Barmelweid
5027Barmelweid
martin.frey[at]barmelweid.ch