



Univ.-Prof. Dr. Michael Studnicka, Dr. Tamara Buchacher

Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, m.studnicka@salk.at

Exazerbation bei COPD – Prävention und Management

Fallvignette

Eine 63-jährige Patientin ruft um 19:30 in Ihrer Ordination an. Sie hat seit heute Morgen schon 15 Hübe Berodual® genommen und bekommt noch immer keine Luft. Ihre Sprechdyspnoe ist durch das Telefon gut hörbar. Es gelingt Ihnen, Ihre COPD-Patientin zu beruhigen. Sie verständigen sofort die Rettung und veranlassen die Spitalsanweisung.

Zwei Wochen später erhalten Sie den Entlassungsbrief der Klinik mit den Diagnosen:

- Exazerbation bei bekannter COPD III nach GOLD

- Nikotinabusus (35 pack-years)

Klinischer Verlauf:

Frau X. Y. mit vorbekannter COPD wurde über die Notfallaufnahme an unserer Klinik aufgenommen. Sie war hochgradig dyspnoisch (Atemfrequenz 30 Atemzüge/Minute) und berichtete von einem akuten Infekt der oberen Atemwege. Seit drei Tagen wurde deutlich vermehrt gelbliches Sputum abgehustet. Eine Pneumonie konnte mittels Thoraxröntgen in zwei Ebenen ausgeschlossen werden. Im Aufnahme-EKG fand sich eine hochgradige Sinustachykardie, jedoch kein Hinweis auf Rhythmusstörungen oder ST-Streckensenkungen. In der Blutgasanalyse bei Aufnahme zeigte sich eine Hypoxämie (pO_2 53 mmHg) bei Hyperventilation (pCO_2 29 mmHg). Ein Atempumpversagen mit Hyperkapnie und respiratorischer Azidose lag nicht vor; auch eine Pulmonalembolie konnte ausgeschlossen werden. Die Patientin wurde antibiotisch mit Augmentin® behandelt und zudem mit einem oralen Steroid (Aprednison® 25 mg 2/0/0) für zehn Tage versorgt. Bei noch bestehendem Nikotinabusus haben wir auf die Notwendigkeit einer absoluten Nikotinkarenz hingewiesen und die Patientin mit einer Nikotinersatztherapie versorgt. Eine stationäre Rehabilitation wurde in die Wege geleitet und eine Evaluation der Sauerstoff-

pflichtigkeit (LTOT-Therapie) in drei Monaten empfohlen.

Eine Kontrolle der Patientin haben Sie für 4 Wochen nach Spitalsentlassung geplant. Sollen sie nun ihre therapeutische Strategie ändern oder ist eine Fortsetzung der bislang vorgeschriebenen Therapie ausreichend? Ist es möglich, weitere Exazerbationen zu verhindern?

Was meinen wir, wenn wir von einer COPD-Exazerbation sprechen

Ob die Exazerbation einer COPD vorliegt, ist ausschließlich durch die Klinik des Patienten definiert: „Eine akute Verschlechterung der Symptome einer COPD (Atemnot, Sputum, Husten), welche über die alltägliche Variabilität der Er-

krankung hinausreicht und eine zusätzliche Medikation erfordert.“

Exazerbationen können in ihrem Schweregrad stark variieren und reichen von einer leichten Verschlechterung, die der Patient durch vermehrte Verwendung seines Bronchospasmolytikums selbst behandeln kann, bis zu Intensivaufenthalt, die manchmal ein mehrwöchiges Weaning vom Respirator nach sich ziehen. Einen Test, Labormarker oder radiologischen Befund, welcher Exazerbationen beweist, gibt es nicht. Die klinische Diagnose der Exazerbation beruht auch oftmals darauf, dass andere Differentialdiagnosen, wie z. B. Pneumonie, akutes Koronarsyndrom oder Pulmonalembolie, ausgeschlossen wurden.

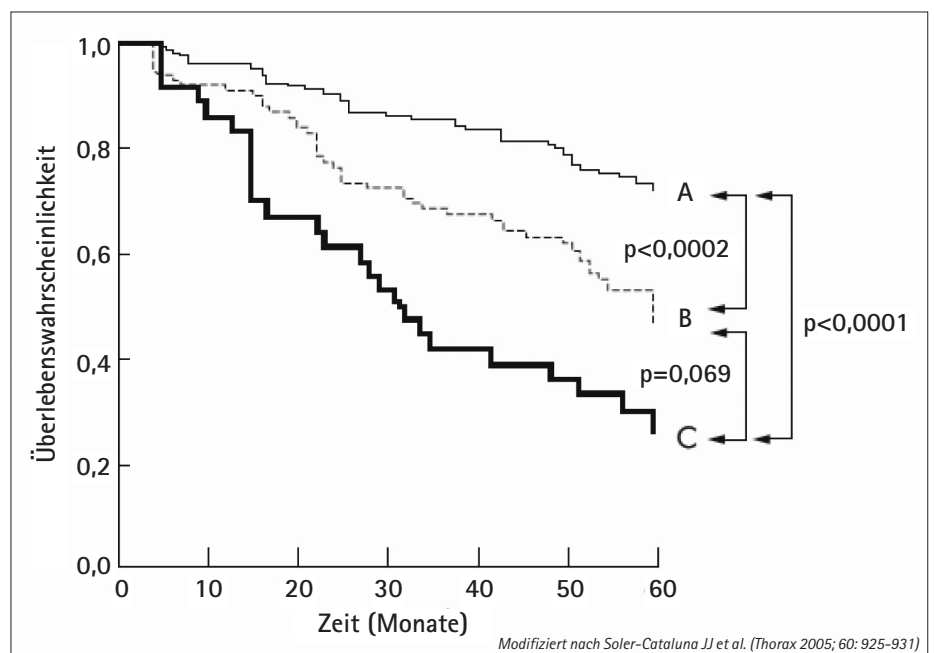


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeit nach der Exazerbationshäufigkeit bei COPD-Patienten (Gruppe A: Patienten ohne akute COPD-Exazerbationen; Gruppe B: Patienten mit 1–2 akuten COPD-Exazerbationen und Notwendigkeit zur Hospitalisation; Gruppe C: Patienten mit ≥ 3 akuten COPD-Exazerbationen)

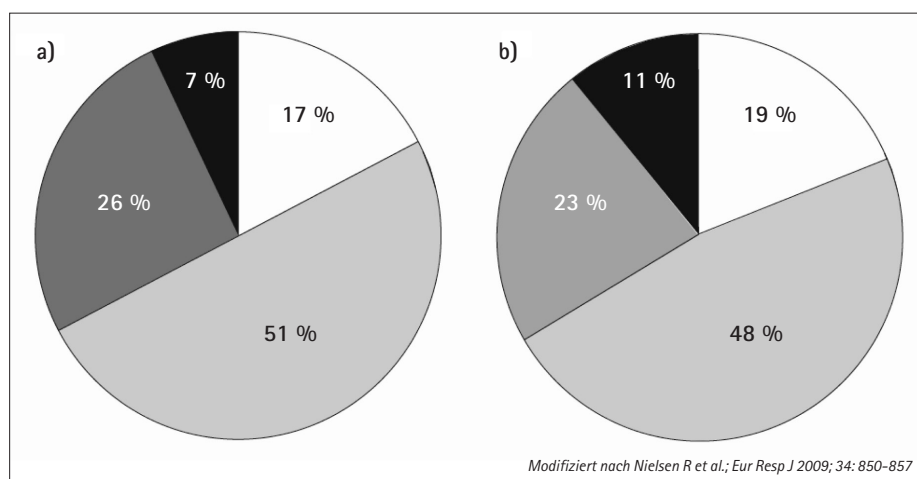


Abb. 2: Verteilung der COPD-assoziierten Kosten (in Euro) in Island (a) und Norwegen (b) im Jahre 2005
 □ Exazerbationskosten; ■ Medikamentenkosten; ■ Arztkosten; ■ andere Kosten

Warum ist es notwendig, die Exazerbation bei COPD zu beachten

Exazerbationen sind – so unscharf sie auch definiert sein mögen – für den Verlauf und die weitere Prognose des Patienten entscheidend und überhäufige Exazerbationen gelten als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit (Soler-Cataluna et al.; Thorax 2006 – Abb. 1).

Für Österreich haben die Daten des COPD-Audits, das 2011 von der Europäischen Lungengesellschaft durchgeführt wurde, gezeigt, dass 40 % der COPD-Patienten binnen vier Wochen wieder im Spital aufgenommen werden müssen und jeder zehnte hospitalisierte COPD-Patient binnen Wochen verstirbt. Die akute Exazerbation bei COPD ist damit ein Krankheitsbild, das einen Stellenwert vergleichbar dem akuten Myokardinfarkt bei KHK hat.

Neben diesen unmittelbaren Folgen für den Patienten sind COPD-Exazerbationen und Hospitalisationen wesentlich für die medizinischen Gesamtkosten der COPD. Spitalsaufenthalte und Exazerbationen sind für geschätzte 20 % der direkten Gesundheitskosten der COPD verantwortlich (Nielsen et al.; ERJ 2009 – Abb. 2).

Die Exazerbation im Kontext der Grunderkrankung COPD

Für die klinische Beurteilung der COPD sind zwei weitere rezente Befunde der wissenschaftlichen Literatur zu berücksichtigen.

Erstens: Beobachtungen von Patientenverläufen zeigen klar, dass Exazerbationen „geclustert“ auftreten. Hatte ein Patient vor kurzem eine Exazerbation, so ist es sehr wahrscheinlich, dass dieser sehr bald wiederum eine solche erleiden wird.

Zweitens: Die Autoren der ECLIPSE-Studie – einer Drei-Jahres-Kohortenstudie an etwa 3.000 COPD-Patienten – haben 2011 den Phänotyp

des „frequent exacerbator“ beschrieben. Nach diesen Daten gibt es bestimmte COPD-Patienten, die immer wieder und wesentlich häufiger an Exazerbationen leiden als andere an COPD Erkrankte (Hurst et al.; NEJM 2010 – Abb. 3). Diese Studienergebnisse haben zu einer neuen Empfehlung der GOLD-Guidelines geführt: Neben dem FEV1% soll die Häufigkeit der Exazerbationen für die Einschätzung des Schweregrades der COPD herangezogen werden (GOLD-Guidelines 2011). Im klinischen Alltag sollten wir der Exazerbation beim COPD-Patienten jene Aufmerksamkeit entgegenbringen, die wir beim KHK-Patienten dem akuten Myokardinfarkt schenken.

Extramurales Akutmanagement der COPD-Exazerbation

Die Exazerbation ist eine perakute Verschlechterung der meist seit Jahren oder Jahrzehnten vorbestehenden Erkrankung. Bei etwa 30 % der hospitalisierten COPD-Patienten ist diese Hospitalisation jedoch Zeitpunkt der Erstdiagnose dieser Erkrankung. Ein Patient, der wiederholt über Infekte der oberen Atemwege berichtet und eine entsprechende Tabak-Risikoanamnese aufweist, sollte mittels Spirometrie abgeklärt werden. Für die klinische Einschätzung einer Exazerbation der COPD ist es extrem wichtig, den Schweregrad der vorbestehenden Erkrankung zu kennen. Die nach wie vor gültige Beurteilung des Schweregrades der COPD erfolgt durch die Einsekundenkapazität (FEV1), ausgedrückt in Prozent des Sollwertes. Bei einem FEV1%-Sollwert von >70 % tritt nur selten eine spitalspflichtige Exazerbation auf. Patienten, bei denen der FEV1%-Sollwert jedoch unter 30 % liegt, exazerbieren deutlich häufiger und jede Exazerbation muss als potenziell lebensgefährlich beurteilt werden. Die Einteilung der COPD

entsprechend dem FEV1%-Sollwert in die Grade I, II, III, und IV wurde auch im letzten Update der GOLD-Richtlinien fortgeschrieben (GOLD-Guidelines 2011 – Abb. 4).

Der Abfall der FEV1 zeigt das Fortschreiten der Erkrankung an und im Verlauf schwindet die Fähigkeit der Lunge, einen ausreichenden Gasaustausch herzustellen. Dies ist Folge des Emphysem-bedingten Verlustes an alveolärer Gasaustauschfläche. Andererseits führt die Überblähung der Lunge zu einer Fehlstellung und damit Ineffizienz der Atemmuskulatur, sodass Hyperkapnie und CO₂-Retention als Ausdruck des Atempumpversagens auftreten. Die Pathophysiologien von Hypoxämie (Gasaustauschstörung) und Hyperkapnie (Atempumpversagen) bei COPD sind grundverschieden und sollten daher auch nicht verwirrenderweise gleichermaßen als „respiratorische Partialinsuffizienz“ bezeichnet werden.

Neben dem Wissen um den FEV1%-Sollwert sollte daher auch bekannt sein, ob ein COPD-Patient bereits eine Einschränkung der Oxygenierung oder der CO₂-Klärung aufweist. Bei COPD-Patienten mit vorbekannter Hypoxämie oder Hyperkapnie ist bei Exazerbationen die Bestimmung der Blutgase erforderlich, um zu beurteilen, ob eine akute Unterstützung durch Sauerstoff oder Beatmung notwendig ist.

Kann der Patient extramural behandelt werden, so ist eine Intensivierung der antiobstruktiven Therapie, eine orale Steroidgabe (z. B. Aprednisolon® 25 mg, 2 Tabletten/Tag) und bei auffälligem Sputum auch eine antibiotische Therapie angezeigt. Diese Behandlung sollte über mehrere Tage fortgesetzt werden. Kommt es allerdings binnen 48–72 Stunden nach Therapieeinleitung nicht zur klinischen Besserung, so ist auch in diesen Fällen des Therapieversagens eine weitere differenzierte Abklärung und gegebenenfalls Hospitalisierung erforderlich.

Neben dem Wissen um Lungenfunktion (FEV1) und Blutgasanalyse (PO₂ oder Sättigung, PCO₂, pH) ist daran zu denken, dass beim COPD-Patienten eine kardiovaskuläre Komorbidität vorliegen kann. Dies ist laut Literatur bei etwa der Hälfte der Patienten mit COPD III–IV der Fall. Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Komorbidität sollten ebenfalls entweder stationär behandelt oder in einer Notfallaufnahme differenziert diagnostiziert werden (siehe unten).

Intramurales Akutmanagement der COPD-Exazerbation

Jene Patienten, welche bei COPD-Exazerbation stationär aufgenommen werden müssen, weisen meist eine höhergradige Einschränkung des FEV1%-Sollwertes (<50 %), eine Hypoxämie

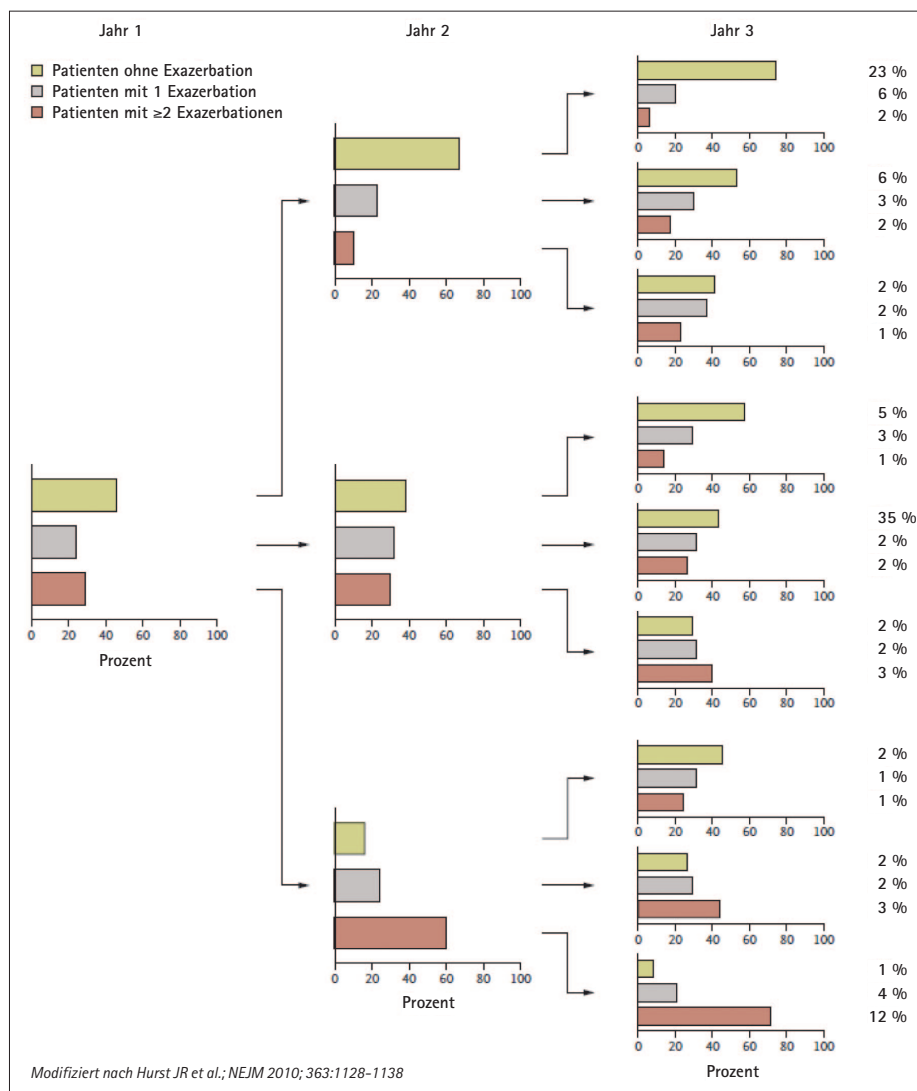


Abb. 3: Stabilität des Phänotyps des „Häufig-Exazerbierers“ unter jenen 1.679 COPD-Patienten, welche die ECLIPSE-Studie beendeten.

und/oder Hyperkapnie oder aber eine kardiovaskuläre Komorbidität auf. Für die (Differential-)Diagnose dieser Patienten sollten BGA, EKG, Thoraxröntgen und eine detaillierte Laboruntersuchung durchgeführt werden. Mittels Thoraxröntgen können die Differentialdiagnosen Pneumonie, Herzinsuffizienz und

Pneumothorax beurteilt werden. Die Laboruntersuchungen sollten weißes und rotes Blutbild, Entzündungsparameter (CRP, eventuell Procalcitonin), Leber- und Nierenparameter sowie ein kardiologisches Panel beinhalten. Ist eine Pulmonalembolie zu befürchten, so ist natürlich auch das D-Dimer zu bestimmen.

COPD-Klassifikation nach Schwere der Lungenfunktionseinschränkung – basierend auf der post-bronchodilatatorisch gemessenen Einsekundenkapazität (FEV1)		
Bei Patienten mit FEV1/FVC < 0,70:		
GOLD 1:	Mild	FEV1 ≥ 80% des Sollwertes
GOLD 2:	Moderat	50% ≤ FEV1 < 80% des Sollwertes
GOLD 3:	Schwer	30% ≤ FEV1 < 50% des Sollwertes
GOLD 4:	Sehr schwer	FEV1 < 30% des Sollwertes

Modifiziert nach GOLD-Guidelines – Update 2011; www.goldcopd.org

In der Situation einer akuten Exazerbation ist die Messung der Spirometrie wenig hilfreich, da sie beim hochgradig dyspnoischen Patienten im Regelfall nicht durchführbar ist. Falls die akute Exazerbation durch einen respiratorischen Infekt bedingt ist, so ist unmittelbar eine empirische Antibiotika-Therapie einzuleiten und Sputum für ein Antibiotogramm zu gewinnen. Auch wenn das Ergebnis des Antibiotogramms erst nach Behandlungsbeginn vorliegt, so kann es doch beim akut exazerbierten Patienten fallweise für eine Umstellung der Antibiotika-Therapie hilfreich sein.

Zentral im Akutmanagement der COPD-Exazerbation ist die Blutgasanalyse. Im Spitals-Setting werden PO₂, PCO₂ und pH-Wert bestimmt. Die erforderlichen Akutmaßnahmen zur Unterstützung der Lungenfunktion (Sauerstoffgabe, nicht-invasive Beatmung oder invasive Beatmung via Tubus) richten sich in erster Linie nach der BGA. Auch die Möglichkeit der Induktion einer Hyperkapnie durch eine zu rasche O₂-Gabe kann durch die BGA beurteilt werden. Die Art der erforderlichen Atemunterstützung bestimmt auch das Setting, in dem der Patient weiter behandelt werden muss. Liegt eine isolierte Hypoxämie vor, so kann der Patient meist auf der Normalstation betreut werden. Liegt bei akutem Atempumpversagen (respiratorische Azidose: pH < 7,35 und PCO₂ > 45 mmHg) die Notwendigkeit zur nicht-invasiven Beatmung vor, so muss der Patient entweder auf einer Respiratory Care Unit (RCU) oder einer Intensivstation behandelt werden. Beim bewusstseins-eingetrübten Patienten sind die unverzügliche Intubation und invasive Beatmung erforderlich. Der stationäre Aufenthalt dauert im Regelfall ein bis zwei Wochen. Die Entlassbarkeit des Patienten ist gegeben, wenn eine Stabilisierung der respiratorischen Situation für länger als 24 Stunden gelungen ist. Die Entlassung ist oftmals auch vom häuslichen Betreuungsumfeld abhängig. Post-stationäre Betreuungsmodelle eines „hospital at home“, wie in anderen Ländern bereits umgesetzt, wurden bislang in Österreich nicht realisiert.

Neben der respiratorischen Rekompensation des Patienten sollten während des stationären Aufenthaltes auch das Rauchverhalten, der Ernährungsstatus und eventuell vorliegende Komorbiditäten beurteilt und behandelt werden (KHK, Herzinsuffizienz, Osteoporose, Depression).

Prävention der Exazerbation und post-akutes Management

Alles ist gut gelaufen und Sie freuen sich, Ihre Patientin bald wieder in Ihrer Ordination zu sehen. Der Antrag für einen Rehabilitationsaufenthalt

wurde für die Patientin bereits vor Entlassung in der Klinik eingereicht. Sollte die Patientin eine mehrwöchige stationäre Rehabilitation nicht wünschen, so kann auch – bei höherer Nachhaltigkeit – eine länger dauernde ambulante Rehabilitation beantragt werden. Ein standardisiertes Rehabilitationsprogramm sollte in jedem Fall die Elemente Ausdauer- und Kraft-Training bzw. Ernährungs- und Raucherberatung sowie Patientenschulung anbieten.

Bestand während der Exazerbation eine Hypoxämie, so ist nachfolgend zu klären, ob diese nur ein vorübergehendes Akutereignis war oder ob der Patient mit einer LTOT (Langzeitsauerstofftherapie) zu versorgen ist. Diese Indikation ist durch den Facharzt zu stellen und abhängig vom PO₂ in Ruhe (PO₂ <55 mmHg) einer arteriell gewonnenen Blutgasanalyse.

In seltenen Fällen wird der Patient bei Entlassung auf eine nicht-invasive Beatmung eingestellt werden. Obwohl viele Daten den Nutzen einer solchen Unterstützung durch nicht-invasive Ventilation belegen, so konnte bislang kein Überlebensvorteil belegt werden.

Die Langzeitmedikation sollte sich nach den Empfehlungen der GOLD-Initiative richten. Hier stehen kurz- und langwirksame Bronchospasmolytika (Beta-2-Sympathomimetika und Parasympatholytika), inhalative Steroide und als neue Substanzklasse Phosphodiesterase-Hemmer (Roflumilast) zur Verfügung.

Neben einer Pharmakotherapie entsprechend dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung sollte jeder COPD-Patient auch über einen ausreichenden Impfschutz gegenüber Influenza und Pneumokokken verfügen. Falls ein Nikotinabusus vorliegt, muss die Exazerbation genutzt werden, um erneut auf die Schädlichkeit des Zigarettenrauchens hinzuweisen und dem Patienten andere Optionen in Form einer Nikotinersatztherapie anzubieten.

Im Langzeitmanagement ist die wiederholte Beurteilung des Patienten erforderlich. Diese umfasst die post-bronchodilatorische Messung der Lungenfunktion (zumindest einmal jährlich), die Frage nach der Exazerbationshäufigkeit im letzten Jahr und die Beurteilung mittels CAT (COPD Assessment Test). Der CAT ermöglicht eine wesentlich differenziertere Beurteilung und Behandlung des COPD-Patienten, da insbesondere Aktivitäten des täglichen Lebens abgefragt werden. Die deutsche Version des CAT ist im Internet gut verfügbar („COPD Assessment Test deutsch“).

Die Verschreibung einer „State of the Art“-Pharmakotherapie ist der beste und erste Weg, Exazerbationen pro futuro zu verhindern. Der Effekt dieser Interventionen wird im Regelfall mit einer zumindest 25%igen Reduktion der Exazerbationen angesetzt und ist für viele Substanzklassen beschrieben worden.

Auch Maßnahmen der Patientenschulung reduzieren maßgeblich die Exazerbationsraten und verbessern damit die Prognose des Patienten.

Zusammenfassung

Die Exazerbation bei COPD ist klinisch definiert, kann unterschiedliche Schweregrade aufweisen und dementsprechend extra- oder intramural behandelt werden. Die vorbekannte Einschränkung des FEV₁ %-Sollwertes bestimmt Häufigkeit und Schweregrad der Exazerbationen. Für Management und Einschätzung der akuten Exazerbation eines Patienten ist es wichtig, Vorbefunde zu kennen: zuletzt gemessene Spirometrie, Blutgasanalyse und Häufigkeit der Exazerbationen im letzten Jahr.

In unserer täglichen klinischen Praxis werden Exazerbationen bei COPD nach wie vor zu wenig ernst genommen, obwohl die akute Sterblichkeit höher ist als beim akuten Myokardinfarkt.

Ein Langzeitmanagement der COPD entsprechend den GOLD-Graden der FEV₁-Einschränkung ist die beste Voraussetzung, Hospitalisierungen und Exazerbationen zu verhindern. ◆