

*The Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Conference Report on an Expert Workshop*

Experten aus Klinik und Praxis diskutierten bei einem Workshop den aktuellen Stand des Wissens zu Exazerbationen bei COPD. Die Leitung hatte Professor Harald Morr aus Greifenstein, und die Tagung wurde von der Boehringer Ingelheim Pharma KG ausgerichtet.

**Definition der Exazerbation bei COPD: handfeste Kriterien oder leere Worthülse?**

Dr. Thomas Voshaar, Moers

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung bilden eine inhomogene Gruppe, und auch Exazerbationen manifestieren sich inhomogen. Die Empfehlungen der „Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) [10] enthalten zwar keine eindeutige Definition der Exazerbation, es werden jedoch die Symptome dargestellt, die mit einer Exazerbation einhergehen. Diese sind im Wesentlichen identisch mit denen, die Anthonisen [5] bereits 1987 beschrieben hat: vermehrte Luftnot, thorakales Engegefühl, vermehrt Husten und Auswurf, Veränderung von Farbe und Konsistenz des Sputums und Fieber. Auch unspezifische Beschwerden, wie z. B. Schlaflosigkeit, Verwirrtheit oder Depression, treten auf. Allgemein kann man eine Exazerbation bei COPD auffassen als eine Funktionseinschränkung mit Zunahme von Luftnot und konsekutiv gesteigertem Verbrauch kurzwirksamer Betamimetika, die klinisch schwierig zu objektivieren ist und mit dem Surrogatmarker „Anstieg der Obstruktion“ beschrieben wird. Auch die zeitliche Dynamik sollte berücksichtigt werden: Die Verschlechterung beginnt aus einer stabilen Phase heraus und erstreckt sich über mindestens 24 Stunden, geht in der Intensität über normale Tagesschwankungen hinaus und erfordert Änderungen der Behandlung. Eine alternative Definition der COPD-Exazerbation lautet: Eine Exazerbation ist eine durch die vorbekannte Lungenerkrankung bedingte, akut (d. h. innerhalb von Stunden bis Tagen) auftretende Verschlechterung

des Gesundheitszustandes mit verminderter Leistungsfähigkeit. Hinzu kommen können reduzierte körperliche Belastbarkeit, Zunahme der Dyspnoe, mehr Husten und Auswurf und eine veränderte Sputumqualität und -quantität. In der Diskussion wurde die Bedeutung des Performance-Status betont und vorgeschlagen, die Klassifikation des Exazerbationsausmaßes analog den NYHA-Kriterien auch im Arztbrief zu dokumentieren.

**Ursachen: alles nur infektexazerbiert?**

Prof. Dr. Ulrich Costabel, Essen

Es müssen bronchiale, pulmonale und kardiale Ursachen einer Exazerbation unterschieden werden. Zur ersten Gruppe gehören virale und bakterielle Infektionen, diverse Schadstoffe und Luftverschmutzung. Zu den pulmonalen wird z. B. der Pleuraerguss gerechnet. Kardiale Ursachen können Arrhythmien oder Herzinsuffizienz sein. Allerdings gibt es teilweise Überschneidungen zwischen Ursachen, Komplikationen oder Differenzialdiagnosen. Die Angabe in den GOLD-Empfehlungen, dass bei einem Drittel aller Exazerbation die Ursache unklar bleibt, muss relativiert werden. Sie bezieht sich auf eine Arbeit von Chodosh [7], in der bei 207 von 307 Patienten, die im Rahmen einer Ciprofloxacin-Studie untersucht wurden, pathogene Bakterien identifiziert wurden. Davon waren 25 % *H. influenzae*, 21 % *M. catarrhalis* und 10 % *S. pneumoniae*. Bei dieser Studie wurden jedoch nur Patienten mit einem erhöhten CRP untersucht, so dass es sich um eine selektierte Gruppe handelte. Die Art der bakteriellen Erreger hängt mit dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung zusammen. Bei einer FEV<sub>1</sub> unter 50 % des Solls ist der Anteil von Pseudomonaden und Enterobakterien mit 50 % deutlich höher als bei besserer Einsekundenkapazität mit nur 30 %. In der stabilen Krankheitsphase gelingt ein Bakteriennachweis deutlich seltener, das Spektrum der Bakterien ist jedoch prinzipiell ähnlich wie bei einer Exazerbation. Die Sputumfarbe kann ein wichtiger

**Anmerkung**

Leitung: Prof. Dr. Harald Morr, Greifenstein

**Korrespondenzadresse**

Priv.-Doz. Dr. med. G. Steinkamp · Klinische Forschung, Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren · Schellingstr. 5a · 30625 Hannover · E-mail: gratiana.steinkamp@t-online.de

**Bibliografie**

Pneumologie 2002; 56: 631–637 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Hinweis auf eine bakterielle Besiedelung sein. Grünes, purulentes Sputum war nach Angaben von Stockley [16] in 84% der Proben bakteriell besiedelt, während dies bei milchig-weißem Sputum nur zu 38% der Fall war. Patienten mit weißem Sputum besserten sich auch ohne antibiotische Behandlung. Zur Bedeutung von Virusinfektionen für Exazerbationen wurde von Smith u. Mitarb. eine Langzeitstudie durchgeführt. Innerhalb von 8 Jahren wies man bei 84 Patienten 100 Virusinfektionen nach. Nur Influenza-Viren beeinflussten die FEV<sub>1</sub> negativ und führten zu einem Abfall um 118 ml, während andere Virusinfektionen keine Verschlechterung der Spirometrie zur Folge hatten. Viral ausgelöste Exazerbation dauerten deutlich länger als nichtvirale, nämlich durchschnittlich 13 statt 6 Tage. Umweltverschmutzung ist als Ursache von Exazerbationen quantitativ weniger bedeutend. Die in den GOLD-Richtlinien zitierte APHEA-Studie [4] ergab ein um maximal 4% erhöhtes Exazerbationsrisiko, wenn bestimmte Luftschadstoffe wie SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder Rußpartikel um wenigstens 50 µg/m<sup>3</sup> angestiegen waren. Zusammengefasst sind 50–60% der COPD-Exazerbationen auf bakterielle und rund 40% auf virale Infektionen zurückzuführen. Chlamydien und Mykoplasmen spielen mit rund 5% eine vergleichsweise kleine Rolle.

### Pathologie, Pathobiochemie, Pathophysiologie

Priv.-Doz. Dr. Tobias Welte, Magdeburg

Exazerbationen sind Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Störung. Die vermehrte Atembelastung wird vor allem durch eine erhöhte „trapped air“ ausgelöst, die einen positiven Alveolar-Druck am Ende der Expiration zur Folge hat. Dies bedingt einen erhöhten Energieaufwand der Atemmuskulatur, so dass bei fortbestehender Störung die Erschöpfung der Muskulatur droht. Während ein Gesunder maximal 10% seines Sauerstoffs zum Atmen verbraucht, benötigt ein hyperkapnischer COPD-Patient bis zu einem Drittel des gesamten Sauerstoffs zur Respiration. Auch das Herzzeitvolumen wird umverteilt und anderen lebenswichtigen Organen wie Niere oder Herz teilweise entzogen.

Bei kritischer Analyse der Arbeiten zu molekularen Grundlagen der Exazerbation stellt man fest, dass in vielen Veröffentlichungen Mischkollektive von Patienten untersucht wurden, die aus den verschiedensten Gründen eine Exazerbation erlitten hatten. Es ist jedoch keineswegs unbedeutend, ob die Exazerbation auf eine bakterielle Infektion oder auf physikochemische Noxen zurückzuführen ist. Die neue Untersuchungstechnik des induzierten Sputums erlaubt, verschiedenste Mediatoren auf relativ einfache Weise zu untersuchen. Für die nahe Zukunft kann daher eine Flut von Veröffentlichungen zur Pathophysiologie erwartet werden. Die Frage, ob die aus induziertem Sputum gewonnenen Daten wirklich mit denen von Bronchoskopen vergleichbar sind, ist allerdings noch nicht befriedigend gelöst. Bei akuter Exazerbation steigen nach Saetta u. Mitarb. [14] die Eosinophilen gegenüber der stabilen Phase auf das 30fache an und die Zahl der Granulozyten verdoppelt sich. Im subepithelialen Gewebe sind EG-2 positive Zellen erhöht, während IL-4, das eine „asthmoide“ Reaktion anzeigt, nicht verändert ist. Chemotaktische Zytokine wie RANTES werden vermehrt produziert, und zwar mit einem für Virusinfektionen charakteristischen Muster. Nach Jeffrey können die Daten zu Zytokinen und Eosinophilen im Sinne eines „Asthma-Features“ interpretiert werden. Die Wirksamkeit von Steroiden bei COPD könnte auf diesen Mechanismus zurückzu-

führen sein. Autoren aus der Wouters-Gruppe [9] berichteten über verminderte Konzentrationen von löslichem IL-1-Rezeptor und von löslichem TNF-R55/75 zu Beginn einer Exazerbation, die sich unter Therapie wieder besserten. Wachstumsfaktoren wie Endothelin-1, das eine wichtige Rolle für das Remodelling spielt, waren bei Exazerbation deutlich erhöht, und zwar stärker als in der stabilen Phase der COPD. Womöglich wird Endothelin-1 durch erhöhten Druck in den Pulmonalvenen freigesetzt. Zusammenfassend sind Exazerbationen bei COPD nicht als definierte Entität aufzufassen. Sie gehen ursächlich auf verschiedene Faktoren zurück, was bei der Interpretation von Ergebnissen aus dem molekularen Bereich berücksichtigt werden muss. Als Mindestanforderung für Studien sollte gelten, dass Patienten mit infektaffizierter Exazerbation von anderen separiert werden. Der Wert der einzelnen molekularen Methoden ist noch nicht abschließend einzuschätzen.

### Diagnostik der ambulant erworbenen Exazerbation

Dr. Harald Mitfessel, Remscheid

Für die ambulante Versorgung von COPD-Patienten ist es günstig, wenn Kollegen aus Klinik und Praxis gut kooperieren und idealerweise in einem Netzwerk zusammenarbeiten. Daraus kann ein inhaltlich und strukturell klar gegliedertes „Case-Management“ abgeleitet werden (Abb. 1). Der erste diagnostische Schritt ist die sorgfältige Anamneseerhebung. Da Angaben des Patienten zur Farbe des Auswurfs häufig nicht zuverlässig sind, sollte der Patient einen Tag lang sein Sputum sammeln. Die bakteriologische Untersuchung des Sputums ist für die Initialtherapie nicht verwertbar. Wichtig ist die Stadieneinteilung des Schweregrads der Exazerbation. Nach Anthonisen werden dazu die Kardinalsymptome (zunehmende Dyspnoe, Produktion von purulentem Sputum und zunehmendes Sputumvolumen) herangezogen. Eine schwere Exazerbation (Typ I) liegt vor, wenn alle drei erwähnten Symptome vorhanden sind, ein mittlerer Schweregrad (Typ II) bei zwei und eine leichte Exazerbation (Typ III) bei einem der drei Symptome, sofern zusätzlich ein Infekt der oberen Atemwege, Fieber, Zunahme von Giemen oder Anstieg von Atem- oder Herzfrequenz vorliegen. Ausgehend von dieser Einteilung wird der leicht kranke Patient im stabilen Intervall primär vom Hausarzt betreut. Der Pneumologe wird hinzugezogen, wenn eine weitergehende Diagnostik und Differenzialdiagnostik indiziert sind. Von großer Bedeutung ist die Patientenschulung. Dabei wird auf die Kenntnis der Warnsignale einer Exazerbation großer Wert gelegt (Abb. 2), da viele Patienten Mühe haben, eine Verschlechterung ihrer Erkrankung überhaupt wahrzunehmen.

### Diagnostik der im Krankenhaus erworbenen Exazerbation

Prof. Dr. Gerhard Sybrecht, Homburg/Saar

Sind COPD-Exazerbationen Grund für eine stationäre Aufnahme, dann sind sie mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. Sind die Patienten intensivpflichtig, ist die Sterblichkeitsrate sogar höher als die von Herzinfarktpatienten. Laborchemisch kann das CRP eine Hilfe für die Indikation zur Antibiotikatherapie sein: Werte über 5 mg/l sind als Hinweis auf eine bakterielle Infektion zu werten. Da stationäre Patienten in der Regel antibiotisch anbehandelt sind, sind Befunde der Sputumbakteriologie meist schwierig zu beurteilen. Durch Viren ausgelöste Exazerba-

Abb 1 Die Exazerbation der COPD: Beteiligte am Case-Management COPD.

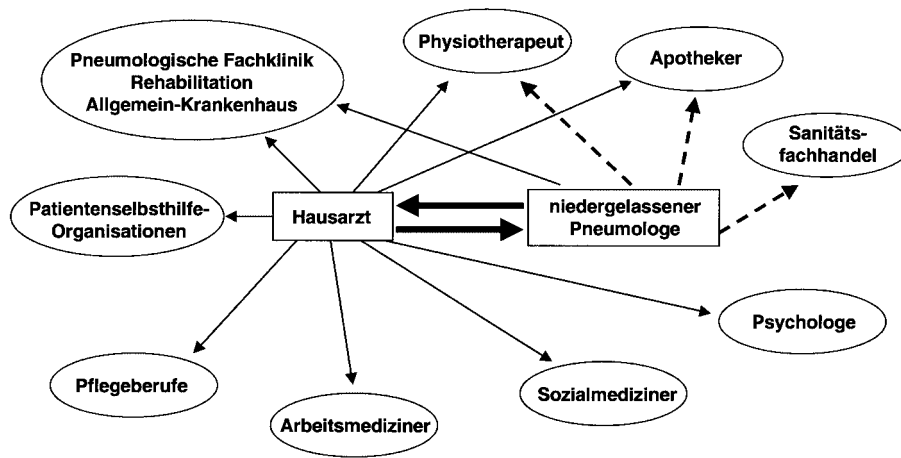


Abb. 2 Die Exazerbation der COPD.



tionen heilen deutlich langsamer ab: Zwei Wochen nach Beginn der Verschlechterung sind nur rund die Hälfte der Patienten wiederhergestellt. In diesem Zusammenhang sind neuere Daten zum ICAM-1 erwähnenswert [18]. Dieses Molekül ist der Rezeptor für Rhinoviren und könnte in Zukunft ein attraktives Ziel für die Behandlung werden. Inwieweit Atemwegsinfektionen den progredienten Abfall der FEV<sub>1</sub> bei COPD beschleunigen, wird kontrovers diskutiert. Die COPD hat insgesamt einen stark modulierenden Einfluss auf andere Erkrankungen und muss daher als relevante Komorbidität ausreichend Beachtung finden. Umgekehrt, so wurde in der Diskussion deutlich, sollten bei COPD-Patienten in der Notaufnahme kardiale diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine akute kardiale Problematik nicht zu übersehen.

### COPD und Anästhesie

Dr. Lisette Sybrecht, Hannover

Nach chirurgischen Eingriffen ist die Hauptursache für postoperative Komplikationen die respiratorische Dysfunktion. COPD-Patienten stellen daher eine relevante Risikogruppe dar. Pulmonale Komplikationen treten häufiger nach thorakalen oder abdo-

minellen Operationen auf, wenn der Eingriff mehr als 3 Stunden dauert, die Patienten über 60 Jahre alt sind, rauchen, eine pulmonale Vorerkrankung haben oder adipös sind. Zum Rauchen als Risikofaktor gibt es wichtige neue Erkenntnisse: Vor einem elektiven operativen Eingriff wirkte sich eine Nikotinkarenz für 6 bis 8 Wochen signifikant positiv aus, wie Möller u. Mitarb. zeigen konnten [13]. Für den Anästhesisten ist es nicht immer einfach, Patienten mit erhöhtem respiratorischen Risiko zu erkennen. Besonders in Notfallsituationen fehlen anamnestic Angaben. Jedoch kommt es auch bei elektiven Eingriffen vor, dass in den Patientenakten chirurgischerseits keine ausreichenden Informationen über COPD oder andere Lungenvorerkrankungen niedergelegt wurden. Die präoperative Diagnostik umfasst zwar meistens eine Spirometrie, jedoch werden Blutgasanalysen meist nicht routinemäßig durchgeführt. Der Narkosearzt ist darauf angewiesen, den Patienten selbst zu befragen und Lungenfunktion und Röntgen-Thorax-Bild auszuwerten. Wenn es sich um eine COPD in der stabilen Phase handelt, kann wie geplant am nächsten Tag operiert werden. Schwieriger ist die Situation bei instabilen Patienten. Angesichts der erhöhten postoperativen Komplikationsrate kann es erforderlich sein, die OP abzusetzen und zunächst die pulmonale Therapie zu optimieren. Um im Rahmen der prä-

operativen Bestandsaufnahme respiratorische Risikopatienten rechtzeitig zu erkennen, ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Innerer und operativer Medizin und Anästhesie nötig. Auch ausführliche Arztbriefe vom behandelnden Facharzt sind nützlich. Bisher fehlen in der Anästhesie fundierte Empfehlungen, welche Narkoseverfahren bei COPD optimal sind.

In der Diskussion wurde über gute Erfahrungen mit Patientenbüchern oder COPD-Pässen berichtet, die der Patient zu jedem Arztbesuch mitnimmt. Auch die Übersendung der Arztbriefe an den betroffenen Patienten wurde vorgeschlagen, um die Kommunikation zwischen Ärzten zu verbessern.

### Schweregrade und ihre Konsequenzen

Prof. Dr. Heinrich Worth, Fürth

Die Hälfte aller COPD-Exazerbationen wird vom Patienten allein ohne Konsultation eines Arztes bewältigt. Viele Patienten nehmen ihre Symptome nicht richtig wahr oder gehen bei Verschlechterungen nicht zum Arzt. Zum Abschätzen des Gefährdungsgrades ist die Ausgangslage des Patienten von Bedeutung. Wie waren Lungenfunktion und Blutgase vor der Exazerbation? Wie schnell hat der Patient sich klinisch verschlechtert? Ist die Bewusstseinslage verändert? Wie sind frühere Exazerbationen verlaufen, und wie häufig traten sie auf? Prädiktoren für einen schlechten Ausgang sind reduzierter Allgemeinzustand und ungenügender Ernährungsstatus (Bodymass-Index, BMI, unter 20 kg/m<sup>2</sup>). Hinzu kommen hohes Alter, Hypoxämie, Herzinsuffizienz, Cor pulmonale und eine reduzierte körperliche Aktivität im Alltag. Risikofaktoren für eine schlechte Prognose bei ambulanter Therapie sind Langzeitsauerstofftherapie, häufige Exazerbationen, eine FEV<sub>1</sub> unter 35% des Solls, eine Dauertherapie mit systemischen Steroiden und eine Anamnese mit Sinusitiden und Pneumonien. Signifikant erhöhte Rückfallquoten finden sich bei zusätzlicher koronarer Herzkrankheit, bei Herzinsuffizienz und bei fortbestehendem Rauchen. Wenn alle drei Kriterien nach Anthonisen vorliegen, können Antibiotika die Prognose verbessern, die Exazerbation verkürzen und eine raschere Erholung der FEV<sub>1</sub> bewirken. Demgegenüber war bei geringerem Schweregrad kein Einfluss einer antimikrobiellen Therapie nachweisbar. Antibiotika sind nur bei purulentem Sputum indiziert. Wichtig für die Antibiotikaauswahl ist die Berücksichtigung von Enterobakterien, die bei schwerkranken COPD-Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> unter 1,5 l häufig sind. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft [17] hat Empfehlungen für eine kalkulierte Initialtherapie herausgegeben, die den Schweregrad berücksichtigen. Systemische Steroide sollten nur dann verwendet werden, wenn die Lungenfunktion eindeutig stark reduziert ist. Patienten mit Bewusstseinsstörungen müssen stationär eingewiesen werden und neben der Gabe von Sauerstoff kann eine nichtinvasive Beatmung erforderlich sein.

In der Diskussion wurde betont, dass sich E. coli und Klebsiellen in Deutschland gut mit „Schmalspur“-Antibiotika behandeln lassen. Die gegenwärtig zu beobachtende Praxis, jede Exazerbation z. B. mit Moxifloxacin zu behandeln, sei abzulehnen, da die Wirksamkeit dieses Chinolons gegen P. aeruginosa viel geringer sei als die von Ciprofloxacin.

### Die sozioökonomische Bedeutung der Exazerbation

Prof. Dr. Ralf Wettengel, Jena

Der Ressourcenverbrauch für die Betreuung von COPD-Patienten ist abhängig von der Ausgangssituation: Er steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Männern größer als bei Frauen. Im Vergleich zum Asthma sind die Kosten für COPD pro Kopf rund dreibis viermal höher. Dabei sind akute Exazerbationen der wichtigste Faktor: Rund 70% der Kosten werden durch die damit verbundene Krankschreibung und Klinikeinweisungen hervorgerufen. Da die weltweite Tabak-Epidemie nicht gestoppt werden kann, rechnet die WHO mit einem Vorrücken der COPD auf Rang 5 der international wichtigsten Gesundheitsprobleme bis zum Jahr 2020 [12]. Diese Entwicklung steht im Gegensatz zu der beim Asthma, wo sich beispielsweise in Finnland trotz eines Anstiegs der Prävalenz eine reduzierte Todesrate nachweisen ließ. In 1998 wurden 7% der 82,5 Millionen über die AOK abgerechneten Kliniktage durch Lungenerkrankungen verursacht. Daran hatte die COPD einen Anteil von 25%. Die Todesursachen gehen zu 10% auf pulmonale Erkrankungen zurück, davon 42% auf Bronchialkarzinome und 24% auf die COPD. Zwischen einzelnen Bundesländern gibt es erhebliche Unterschiede: In Mecklenburg-Vorpommern war die Todesrate an COPD dreimal so hoch wie in Schleswig-Holstein. Zur genaueren Differenzierung der Kosten müssen direkte von indirekten Kosten unterschieden werden. Im Einflussbereich von Medizinern liegen insbesondere die Ausgaben für Arztbesuche, Medikamente oder Heil- und Hilfsmittel. Die COPD verursacht mit 37 Milliarden DM pro Jahr die höchsten direkten Kosten im Bereich der Lungenerkrankungen, gefolgt von Asthma, Bronchitis und Pneumonie. Bei einem Mittelwert des „humanen Kapitals“ von 60 000 DM Einkommen pro Kopf und Jahr „kostet“ die COPD in Deutschland 12 Milliarden DM pro Jahr, was mehr als doppelt so viel ist wie der Betrag für das Bronchialkarzinom mit „nur“ 5 Milliarden DM. Von den 16 Millionen Fällen von Arbeitsunfähigkeit innerhalb der AOKs entfallen 28% auf Lungenerkrankungen und davon wiederum fast die Hälfte auf COPD. Auch für Erwerbsunfähigkeit ist die COPD ein wichtiger Grund. Ob eine Therapie mit inhalativen Steroiden die Häufigkeit kostenträchtiger Exazerbationen reduziert wird kontrovers diskutiert. Hinweise auf ein längeres exazerbationsfreies Intervall liegen auch für die Prednisontherapie vor. In den USA wurde das Erreichen eines symptomfreien Tages pro Patient mit Kosten von 8 US\$ beziffert. Die Gesellschaft muss entscheiden, ob sie bereit ist, diesen Aufwand zu tragen. Aggressive Programme zur Rauchentwöhnung, wie sie jetzt in den Niederlanden gestartet werden, werden sich von den Kosten her erst in rund 20 Jahren auswirken.

### Die wiederholte Exazerbation: Gründe, Besonderheiten

Prof. Dr. Adrian Gillissen, Leipzig

Patienten mit besonders häufigen Exazerbationen haben im Mittel eine signifikant stärker ausgeprägte Grunderkrankung. In der East-London-Studie hatten Patienten mit mindestens 3 Exazerbationen pro Jahr auch im stabilen Intervall mehr Symptome und eine niedrigere FEV<sub>1</sub>. Betrachtet man die Literatur zu bakteriellen Infektionen bei Exazerbation kritisch, stellt man fest, dass nicht immer eine sorgfältige Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion getroffen wurde. Auch in der stabilen Phase findet man bei 25% bis 75% der COPD-Patienten bakterielle Erre-

ger. Besonders schwer betroffen sind Patienten, die neben Bronchiektasen auch große Emphyseblasen haben. Hier ist eine chronische Pseudomonasinfektion besonders häufig, und diese Patienten sollten wie bei Mukoviszidose alle drei Monate intravenös antibiotisch behandelt werden. Auch die tägliche häusliche Antibiotikainhalation kann als Langzeittherapie in Erwägung gezogen werden. Bei COPD bestehen häufig dieselben Risikofaktoren vor wie bei der „hospital acquired pneumonia“, nämlich schwere Begleiterkrankungen, Malnutrition und Hypertonie. Zur Prophylaxe von Exazerbationen kommen verschiedene Maßnahmen infrage. Neben Rehabilitation und Schulung gehört dazu auch die Optimierung des Ernährungszustandes. Eine sorgfältige medikamentöse Dauertherapie ist ebenfalls wichtig. Zur Bedeutung einer inhalativen Steroidtherapie ist die ISOLDE-Studie [6] anzuführen, die eine 25%ige Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen unter Fluticason ergab. Die Frage ist, ob dies bei mittleren Häufigkeiten von vorher durchschnittlich 1,3 Exazerbationen pro Jahr auf 1,0 von entscheidender klinischer Relevanz ist. Allerdings ergab auch eine retrospektive Analyse von Sin u. Mitarb. [15] an über 20 000 COPD-Patienten eine 24%ige Reduktion von Klinikaufenthalten und eine um 29% geringere Mortalität, wenn mit inhalativen Steroiden behandelt wurde. Eine von der Größenordnung her ähnliche Verminderung von Krankenhauseinweisungen ließ sich nach Griffiths [11] auch mit ambulanter pulmonaler Rehabilitation erzielen. Bei Patienten mit schwerer Hyperkapnie ist die nichtinvasive Beatmung besonders sinnvoll: Die Atemphysiologie wird verbessert, die Hypoventilation nimmt ab und Schlafqualität und mentale Funktion verbessern sich. Allerdings haben viele Patienten Probleme mit dieser Behandlung. Ergebnisse aus den 80er Jahren zur Reduktion der Sterblichkeit unter Langzeitsauerstofftherapie müssen heute als teilweise überholt betrachtet werden, da sich inzwischen die Überlebenszeit der Patienten insgesamt deutlich verbessert hat.

### Ambulante Rehabilitation

Dr. Frank Kässner, Kolkwitz

In den GOLD-Richtlinien wird vorgeschlagen, 4–6 Wochen nach Entlassung aus stationärer Therapie eine ambulante Nachsorge durchzuführen. Die Koordination dieser Maßnahmen ist Aufgabe des Pneumologen, der hier quasi als „Disease Manager“ fungiert. Er hat das nötige Budget für die erforderliche Medikation und sorgt für adäquate Kontrolluntersuchungen. Sofern lokale Netzwerke etabliert sind, kann auch ein pneumologisch geschulter Hausarzt in die Betreuung einbezogen werden. Wichtige Inhalte ambulanter Rehabilitationsmaßnahmen sind die Unterstützung des Patienten bei der Raucherentwöhnung, der COPD-Sport und die COPD-Schulung. COPD-Sport sollte gemäß der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga 1–3 × pro Woche über 60–90 Minuten durchgeführt werden, und zwar in Anwesenheit eines Arztes. Zur Schulung von COPD-Patienten ist auf die Empfehlungen des Bundesverbandes Deutscher Pneumologen (BDP) zu verweisen.

### Stationäre Rehabilitation

Prof. Dr. Wolfgang Petro, Bad Reichenhall

Ziel jeder Schulungsmaßnahme ist, den Patienten zur aktiven Teilnahme zu motivieren, sein Krankheitswissen und -Verständnis zu verbessern und dabei seine soziale Situation zu berücksichtigen.

Anders als beim Asthma bronchiale handelt es sich bei der COPD meist um ältere Patienten über 50 Jahren, deren Ursachenkonstellation primär auf der „privaten Luftverschmutzung“ basiert. Ihre Symptomsensibilität ist häufig nur gering ausgeprägt und Krankheitseinsicht kaum vorhanden. Inhalte der COPD-Schulung betreffen nicht nur Aufbau und Funktion der Lunge oder Entstehung und Behandlung der Erkrankung, sondern auch Bereiche wie Entspannungstechniken, Ernährung, Beruf und Freizeit. In Bad Reichenhall wurde ein strukturiertes Programm entwickelt, das auch optionale Module für bestimmte Patientengruppen beinhaltet wie z.B. Informationen über die Sauerstofflangzeittherapie. Studien zur Rehabilitation bei COPD beschrieben Verbesserungen in den Bereichen Krankheitswissen, Selbstkontrolle, Exazerbationen, Krankenhaustage und Arzteinsätze. Keinen Einfluss hatten allerdings Schulungsmaßnahmen auf Symptomatik, Lebensqualität und die körperliche Leistungsfähigkeit. Eigene Untersuchungen aus Bad Reichenhall ergaben auch Verbesserungen bei Symptomen, der Verwendung kurzwirksamer Bronchodilatoren und bei der Lebensqualität. Für jeden Patienten muss ein persönlicher Aktionsplan ausgearbeitet werden, ähnlich wie beim Ampelschema für Asthmatiker. Für die Zukunft sollte eine bessere Vernetzung zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation erreicht werden.

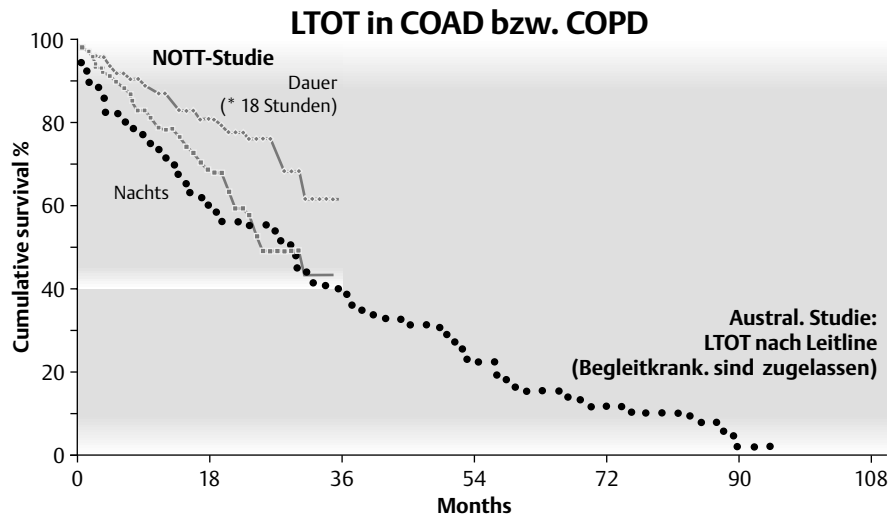
In der Diskussion wurde festgestellt, dass in Deutschland bisher nur wenige Projekte mit ambulanter COPD-Schulung existieren, wie z.B. in Hamburg (im Rahmen eines Forschungsprojektes) oder in Dortmund (zusammen mit einem Reha-Sportverein). Mittlerweile können auch Krankenhäuser für 3 Monate nach stationärem Aufenthalt ambulante Leistungen anbieten.

### Prognose und Mortalität der COPD: Was müssen wir besser machen?

Prof. Dr. Rainer Dierkesmann, Gerlingen

Die Übertragung von Erkenntnissen aus der evidenzbasierten Medizin in die klinische Alltagspraxis kann schwierig sein. Dies wird deutlich, wenn man die Überlebenskurven der drei großen Studien zur Langzeitsauerstofftherapie übereinander projiziert. Bei der NOTT-Studie war man ursprünglich von 1043 Patienten ausgegangen, es wurden jedoch nur 234 randomisiert. Die Situation in der Praxis wird besser von der LTOT-Studie [8] repräsentiert, die auch Patienten mit diversen Begleiterkrankungen berücksichtigte. Dementsprechend sieht die Überlebenskurve der LTOT-Studie ungünstiger aus als die der NOTT-Studie [1], und sie entspricht eher der MRC-Studie [2] (Abb. 3). Insgesamt kann man jedoch bei ausgesuchten COPD-Patienten davon ausgehen, dass die Überlebenszeit durch eine O<sub>2</sub>-Therapie verlängert wird.

Die Mortalitätsstatistik der BRD für die ICD-Schlüssel 490–92 und 496 zeigte bei Männern zwischen 1991 und 1999 einen leichten Abfall der Sterblichkeit, während sie im selben Zeitraum bei Frauen anstieg. Unterhalb von 60 Jahren sind nur wenige Todesfälle auf eine COPD zurückzuführen. Danach steigt die Rate kontinuierlich an, wobei die Kurve dieselbe Form wie in der Gesamtbevölkerung aufweist. Erstaunlicherweise war das mittlere Todesalter bei Patienten mit COPD 2 Jahre höher als das der übrigen Bevölkerung (76 vs. 73 Jahre). Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass viele Patienten an anderen Erkrankungen versterben, wie z.B. an einer Pneumonie oder im Rechtsherzver-



NOTT-Studie [1]: 234 von 1043 Patienten randomisiert. Australische Studie [8]: 186 Patienten

Abb. 3 Kumulative Überlebensraten in der NOTT-Studie und in der australischen LTOT-Studie.

sagen, so dass die Todesursache COPD nur für einen Teil der Patienten übrig bleibt. In der SUPPORT-Studie [3] wurden 1016 COPD-Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation stationär aufgenommen wurden, nach ihren Beschwerden und nach ihrer Einstellung zur Krankheit und zum Sterben befragt. Als belastende Symptome wurden nicht nur Dyspnoe, sondern auch Schmerzen und Verwirrtheit beschrieben. Innerhalb eines Jahres nach der Aufnahme verstarben 416 Patienten. Diese hatten im Halbjahreszeitraum vor ihrem Tod zu 70% über Dyspnoe geklagt, zu 20% über Schmerzen und zu 10–20% über Verwirrtheit. Nach ihrer Einstellung befragt, antworteten die Patienten, sie würden lieber sterben, als im Koma zu liegen (80%), beatmet werden zu müssen (70%), künstlich ernährt zu werden (60%), geistig verwirrt zu sein (45%), Schmerzen zu haben (40%) oder in einem Pflegeheim leben zu müssen (35%). Daraus resultiert die Frage, ob der Arzt nicht den Wunsch des Patienten stärker in den Behandlungsplan einbeziehen muss.

## Ergebnisse der Arbeitsgruppen

### Ambulante Therapie der Exazerbation

Vorsitz Dr. Hans-Christian Blum, Dortmund, und Dr. Thomas Voshaar, Moers

Der Hausarzt kann umso eher die Exazerbation behandeln, je leichter die COPD in der stabilen Phase verläuft. Mit der Spirometrie wird der Grad der Funktionseinschränkung quantifiziert. Zum Pneumologen sollten Patienten überwiesen werden, deren subjektive Befindlichkeit deutlich eingeschränkt ist, die einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, die trotz der eingeleiteten Behandlung eine Progression der Exazerbation erfahren oder die sich nach ein- bis zweiwöchiger Therapie nicht verbessert haben. Auch COPD-Patienten, bei denen pro Jahr drei oder mehr Exazerbationen auftreten, sollten dem Pneumologen vorgestellt werden. Hinsichtlich der Indikation zur Klinikeinweisung hielt die Arbeitsgruppe die BTS-Kriterien für hilfreich, wobei diese gleichermaßen für den Hausarzt wie für den Pneumologen gelten. Entscheidend ist der klinische Zustand des Patienten, even-

tuelle Ko-Morbidität, sein Alter und die Situation der häuslichen Versorgung. Bei der Langzeitbetreuung sollte der Pneumologe primär Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> unter 50% des Solls behandeln. Er kann mit seinen speziellen Untersuchungsmethoden wie Blutgasanalyse, Röntgen und Bodyplethysmographie den Schweregrad der COPD genauer klassifizieren und gezielt eine angepasste Therapie verordnen. Initiativen zur Etablierung lokaler Netzwerke zwischen Hausarzt, Pneumologe und Klinik wurden befürwortet. Medikamente zur ambulanten Therapie der Exazerbation sind Bronchodilatoren, Antibiotika und Steroide. Auch ohne Antibiogramm sollten Patienten mit grünem Sputum eher antibiotisch behandelt werden. Systemische Steroide sind nur bei schwerer Exazerbation erforderlich oder bei Patienten, deren FEV<sub>1</sub> unterhalb von 50% des Solls liegt. Die Therapiedauer sollte grundsätzlich kurz sein (< 10 Tage), um Cortisonfolgeschäden zu vermeiden. Die Gefahr, dass zu viele Patienten unkritisch lange und ohne strenge Indikation mit Steroiden behandelt werden, wird leider immer noch unterschätzt.

### Stationäre Therapie der Exazerbation

Vorsitz Prof. Dr. Helmut Teschler, Essen

Eine Klinikeinweisung ist fast immer nötig, wenn die FEV<sub>1</sub> bereits in der stabilen Phase unter 30% des Solls liegt. Diese Patienten sind häufig nicht mehr imstande, die Sprechstunde aufzusuchen, und werden daher meist direkt vom Hausarzt beim Hausbesuch eingewiesen. Ältere Patienten, die zu Hause nicht ausreichend versorgt werden können, sollten großzügig stationär aufgenommen werden. Eine stationäre Abklärung ist bei unklarer Diagnose erforderlich und bei mangelndem Ansprechen auf die eingeleitete Behandlung. In der Aufnahme gehören kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Theophyllin zu den medikamentösen Erstmaßnahmen. Es muss überprüft werden, ob Vagolytika ausreichend hoch dosiert sind, und die kardiale Situation muss erfasst werden. Intravenöse Kortikosteroide sind im Allgemeinen indiziert, wobei die Gesamttagesdosis bei 100 bis 400 mg liegen sollte. Eine wiederholte Applikation nach 6 Stunden ist sinnvoll, und bei oraler Steroidtherapie reicht eine geringere Dosis aus. Bei einer Exazerbation vom Schweregrad I nach Anthonisen ist

eine Antibiotikatherapie nötig. Dazu soll ein Aminopenicilline mit einem Cephalosporin 2. Grades kombiniert werden; alternativ kann Ciprofloxacin eingesetzt werden. Die Gabe von Sauerstoff ist prinzipiell sinnvoll, und zwar initial mit 2 l/min. Die Blutgasanalyse muss kontrolliert und die O<sub>2</sub>-Sättigung fortlaufend registriert werden. Wichtig ist natürlich auch die Beachtung relevanter Begleiterkrankungen.

Für eine Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation sprechen folgende Befunde: komatöser Bewusstseinszustand, Hyperkapnie, Azidose, Komplikationen wie Tachyarrhythmia absoluta oder Pneumothorax sowie Nicht-Ansprechen auf die eingeleitete Initialtherapie. Bei einem pH unter 7,35 ist eine oronasale Ventilation sinnvoll. Eine Beatmung ist nicht immer vermeidbar, beispielsweise bei massiver Sekretstase, die mit Absaugen behandelt werden muss, oder wenn der Patient 15 Minuten nach Einleiten einer oronasalen Ventilation nicht stabil geworden ist. An zusätzlichen Medikamenten können intravenöse  $\beta_2$ -Sympathomimetika verabreicht werden. Eine prophylaktische Heparinisierung ist vielfach sinnvoll. Dagegen sind Mukolytika nicht indiziert. Wichtig ist auch, auf die Flüssigkeitsbilanz zu achten. Die Gabe von Morphin in einer Initialdosis von 5 – 10 mg ist nach Einleiten einer nichtinvasiven Ventilation sinnvoll, erfordert jedoch ein intensives Monitoring.

In Zukunft wird damit gerechnet, dass so genannte „Respiratory Care Units“ etabliert werden. Es wird eine Umverteilung bisheriger Betten zu Semi-Intensivstationen erfolgen. Dies erlaubt ein besseres Monitoring von Patienten, die bisher auf Normalstationen versorgt werden mussten. Patienten mit Mehrorganversagen werden auf entsprechend ausgestattete Intensivstationen aufgenommen.

## Literatur

- <sup>1</sup> The nocturnal oxygen therapy trial-NOTT. Is 12-hour oxygen as effective as 24-hour oxygen in advanced chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia? *Chest* 1980; 78: 419 – 420
- <sup>2</sup> Anonymus. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681 – 686
- <sup>3</sup> The SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). *JAMA* 1995; 274: 1591 – 1598
- <sup>4</sup> Anderson HR, Spix C, Medina S et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064 – 1071
- <sup>5</sup> Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196 – 204
- <sup>6</sup> Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297 – 1303
- <sup>7</sup> Chodosh S, McCarty J, Farkas S et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 722 – 729
- <sup>8</sup> Crockett AJ, Alpers JH, Moss JR. Home oxygen therapy: an audit of survival. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 217 – 221

- <sup>9</sup> Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56: 721 – 726
- <sup>10</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report, Executive Summary. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. World Health Organisation 2001: 2701A
- <sup>11</sup> Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S et al. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779 – 784
- <sup>12</sup> Gulsvik A. The global burden and impact of chronic obstructive pulmonary disease worldwide. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 261 – 264
- <sup>13</sup> Moller AM, Villebro N, Pedersen T et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359: 114 – 117
- <sup>14</sup> Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 766 – 774
- <sup>15</sup> Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. *Chest* 2001; 119: 720 – 725
- <sup>16</sup> 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 – 1645
- <sup>17</sup> Vogel F, Worth H, Adam D et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. *Chemotherapie Journal* 2000; 9: 3 – 23
- <sup>18</sup> Winther B, Arruda E, Witek TJ et al. Expression of ICAM-1 in nasal epithelium and levels of soluble ICAM-1 in nasal lavage fluid during human experimental rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 131 – 136

## Ausschreibung

Der Mukoviszidose e.V. vergibt für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Forschung und Therapie der Mukoviszidose den

### Adolf-Windorfer-Preis

Der Preis ist mit € 5.000 dotiert und kann an eine Einzelperson oder Gruppe vergeben werden.

Bewerber richten bitte (bis zum 31. Dezember 2002) eine maximal zweiseitige Zusammenfassung ihrer wissenschaftlichen Arbeit zusammen mit einem tabellarischen Lebenslauf, Publikationsliste und Kopien der 3 wichtigsten wissenschaftlichen Publikationen in 9facher Ausfertigung an den

Mukoviszidose e. V. Wissenschaftsreferat,  
Bendenweg 101, 53121 Bonn, Tel.: 0228/9878047,  
Fax: 0228/9878048, E-mail: [forschung@mukoviszidose-ev.de](mailto:forschung@mukoviszidose-ev.de),  
<http://www.mukoviszidose-ev.de>