

## Pneumologie

## Therapie akuter COPD-Exazerbationen

Die Basis für die Therapie der akuten COPD-Exazerbation (AECOPD) ist ein systemischer Glukokortikoidstoß. Die Wirkung von Antibiotika bei AECOPD beruht wenigstens zum Teil auch auf nicht antibiotischen Effekten. Die Zukunft liegt möglicherweise in der Beeinflussung und Stabilisierung bzw. Wiederherstellung eines gesunden Atemwegsmikrobioms, erklärte Univ.-Prof. Dr. Tobias Welte, Klinik für Pneumologie, Hannover.



T. Welte, Hannover

„Zunächst möchte ich Ihnen einen Überblick geben, wo wir in der Behandlung akuter COPD-Exazerbationen, kurz AECOPD, heute stehen“, begann Welte seinen Vortrag. Daten einer Kohorte von über 73.000 COPD-Patienten zeigen, dass die Lebenserwartung nach der ersten Hospitalisierung wegen AECOPD nur 3,6 Jahre beträgt und dass jede akute Exazerbation das Risiko für weitere AECOPD erhöht und die Zeit bis dahin verkürzt (Abb. 1).<sup>1</sup> „Damit ist die AECOPD selbst der stärkste Risikofaktor für weitere Exazerbationen“, erläuterte Welte.

**Therapie der AECOPD – aktueller Stand**

„Die Basis jeder AECOPD-Therapie ist der Steroidstoß“, betonte Welte. Eine Schweizer Arbeit aus 2013 zeigte klar,

dass eine fünftägige Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (30–50mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) einer 14 Tage dauernden Therapie nicht unterlegen ist.<sup>2</sup> „Damit sind fünf Tage Steroidtherapie neuer Standard bei AECOPD, das wird auch in allen neuen Guidelines stehen“, hielt Welte fest. „Bei Intensivpatienten geben wir zumeist 50mg i.v. und noch am selben Tag 50mg oral, Letzteres dann weiter durch fünf Tage“, so der Pneumologe. Etwa 30% aller AECOPD sind nicht infektiösen Ursprungs, sondern zumeist durch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung ausgelöst. „Es gibt Daten, die zeigen, dass allein in den Tagen nach Silvester die Inzidenz von AECOPD auf das Drei- bis Vierfache ansteigt“, berichtete Welte. Aber auch Inversionswetterlagen erhöhen die Exazerbationsrate. Von den ca. 70%

AECOPD, die infektiöser Genese sind, werden die meisten (50% der Gesamtzahl) durch Viren ausgelöst. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa*. „Wir müssen uns aber bewusst machen, dass der einzige Erreger, der bei AECOPD prognostische Relevanz hat, der *Pseudomonas* ist“, ergänzte Welte. *Pseudomonas aeruginosa* ist assoziiert mit einem Versagen nicht invasiver Beatmung bei schwerer COPD,<sup>3</sup> kommt jedoch nur in 1 bis 2% aller AECOPD als Erreger vor.

„Noch etwas sollte man wissen, nämlich dass bei chronischer bakterieller Besiedelung der Atemwege der exazerbationsauslösende Keim nicht der kolonisierende Erreger ist, sondern ein anderer, von außen hinzukommender Stamm“, fügte Welte hinzu.

Antibiotika reduzieren das Exazerbations- und auch das Letalitätsrisiko bei AECOPD,<sup>4</sup> allerdings muss man etwa 100 Patienten behandeln, um bei drei bis fünf von ihnen einen Erfolg zu sehen. „Die restlichen 95 Patienten werden also umsonst mit Antibiotika behandelt, was im Sinne der ‚Antibiotic Stewardship‘ eigentlich unverantwortlich ist“, so Welte. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse.<sup>5, 6</sup> Als Biomarker zur Beantwortung der Frage, welchen Patienten mit AECOPD eine Antibiotikatherapie wirklich hilft, ist am ehesten das C-reaktive Protein (CRP) geeignet, nicht jedoch die Sputumpu-

**KeyPoints**

- Systemischer Steroidstoß durch fünf Tage ist heute Standard bei AECOPD.
- V.a. Patienten mit AECOPD und hohem CRP sollten auch antibiotisch behandelt werden; Therapiedauer ebenfalls 5–7 Tage; bei Therapieversagern an Komorbiditäten denken.
- Patienten mit >2 Exazerbationen/Jahr unter inhalativer oder oraler Antibiotikatherapie oder mit schneller Lungenfunktionsverschlechterung sollten eine Dauertherapie mit Makroliden erhalten (Azithromycin 3x 500mg/Woche oder 250mg tägl.)
- Therapieerfolg nach 3–6 Monaten kontrollieren, Sputum nach einem Jahr; ist der Erreger eliminiert: Therapie beenden; persistiert der Erreger: Therapie fortsetzen; Kontraindikation: kardiales Risiko (QT-Zeit!).

renz.<sup>5,7</sup> „Allerdings könnte man sich natürlich fragen, ob Patienten mit einem hohen CRP nicht in Wirklichkeit eine Pneumonie haben“, schränkte Welte ein. „Aber pragmatisch gesehen kann man derzeit sagen, dass man AECOPD-Patienten mit hohem CRP antibiotisch behandeln sollte; bei allen anderen sollte man sich das gut überlegen“, so der Pneumologe. Wenn man ein Antibiotikum gibt, so liegt die Standardtherapiedauer bei fünf bis sieben Tagen. „Bei Therapieversagern sollte man nicht so sehr an ein Versagen des Antibiotikums, sondern eher an Komorbiditäten denken“, betonte Welte.

### Pleiotrope Effekte von Antibiotika

„Wenn im Sputum von COPD-Patienten Bakterien nachgewiesen werden, d.h. wenn eine Kolonisation vorliegt, so sollte es möglich sein, mittels Antibiotikagabe die Häufigkeit von AECOPD zu reduzieren“, folgerte er. „Wir haben aber z.B. für Moxifloxacin gesehen, dass das nicht gut funktioniert<sup>8</sup> – aber das ist nicht bei allen Antibiotika so.“

So fand sich für Makrolide wie Erythromycin und Azithromycin eine Reduktion der AECOPD-Rate um ca. 20%.<sup>9,10</sup> „Das Seltsame an der Sache war aber, dass die meisten Erreger, die in diesen Studien gefunden wurden, gar nicht empfindlich gegenüber Makroliden waren“, berichtete Welte. Besonders gut scheinen Makrolide bei

COPD-Patienten mit Bronchiektasien zu wirken.<sup>11-13</sup> „Ebenfalls für einen nicht antibiotischen Effekt der Makrolide spricht die Tatsache, dass die Reduktion der Exazerbationsrate in diesen Studien trotz Wiederbesiedlung des Respirationstrakts erhalten blieb. Außerdem profitierten vor allem jene Patienten, die mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt waren“, so Welte. „Man muss sich allerdings bewusst sein, dass man bei diesen Patienten Makrolide später nicht mehr zur Therapie von AECOPD einsetzen kann“, schränkte der Pneumologe ein. „Außerdem muss man bedenken, dass Makrolide, ebenso wie Chinolone, die QT-Zeit verlängern, was zu einem Anstieg der Rate an plötzlichem Herztod führen kann, vor allem wenn die Patienten andere QT-Zeit-verlängernde Medikamente, wie z.B. Amiodaron, einnehmen.“<sup>14</sup>

Nicht antibiotische Wirkmechanismen der Makrolide sind vor allem die antiinflammatorische Wirkung (TNF- $\alpha$ , IL-8), die Reduktion der neutrophilen Granulozyten und die Inhibition des Quorum-Sensing im Biofilm (v.a. bei *Pseudomonas*; bezeichnet das Herunterregulieren von Resistenzgenen in Bakterien, besonders von Genen, die die Biofilmbildung steuern und dadurch die Antibiotikawirkung abschwächen). Außerdem reduzieren Makrolide den gastroösophagealen Reflux durch Erhöhung der gastrointestinalen Motilität. Zum Therapieschema bei AECOPD siehe „KeyPoints“.<sup>15</sup>

### Das Atemwegsmikrobiom

„Wir wissen heute, dass es – analog wie im Darm – auch in den Atemwegen ein normales Mikrobiom gibt“, erklärte Welte. Es zeigte sich, dass dieses Atemwegsmikrobiom bei schwerer COPD verändert ist.<sup>16</sup> „Dieses veränderte Mikrobiom scheint eine Prädisposition für akute Exazerbationen darzustellen“, sagte der Pneumologe.

„Versuche an Mäusen in unserem eigenen Labor haben gezeigt, dass eine Kolonisation mit bestimmten, nicht pathogenen Stämmen zu einem Priming des Immunsystems und damit zu einer Letalitätsreduktion führt. Das könnte zu neuen Therapiestrategien im Sinne einer Stabilisierung des Atemwegsmikrobioms führen“, so Welte abschließend. ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Suissa S et al: *Thorax* 2012; 67(11): 957-963
- <sup>2</sup> Leuppi JD et al: *JAMA* 2013; 309(21): 2223-2231
- <sup>3</sup> Ferrer M et al: *Crit Care Med* 2005; 33(9): 2003-2009
- <sup>4</sup> Roede BM et al: *Eur Respir J* 2009; 33(2): 282-288
- <sup>5</sup> Llor C et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(8): 716-723
- <sup>6</sup> Rothberg MB et al: *JAMA* 2010; 303(20): 2035-2042
- <sup>7</sup> Daniels JM et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2): 150-157
- <sup>8</sup> Sethi S et al: *Respir Res* 2010; 11:10
- <sup>9</sup> Seemungal TA et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1139-1147
- <sup>10</sup> Albert RK et al: *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-698
- <sup>11</sup> Wong C et al: *Lancet* 2012; 380(9842): 660-667
- <sup>12</sup> Altenburg J et al: *JAMA* 2013; 309(12): 1251-1259
- <sup>13</sup> Serisier DJ et al: *JAMA* 2013; 309(12): 1260-1267
- <sup>14</sup> Ray WA et al: *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1881-1890
- <sup>15</sup> Welte T, Lorenz J: *Der Pneumologe* 2013; 10(1): 31-38
- <sup>16</sup> Sze MA et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(10): 1073-1080

Bericht:

Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:

„Therapie der AECOPD – Antiinfektiva als Immunstimulans“,

Gastvortrag von Prof. Dr. Tobias Welte, Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, im Rahmen des 8. Österreichischen Infektionskongresses, 5. April 2014, Saalfelden

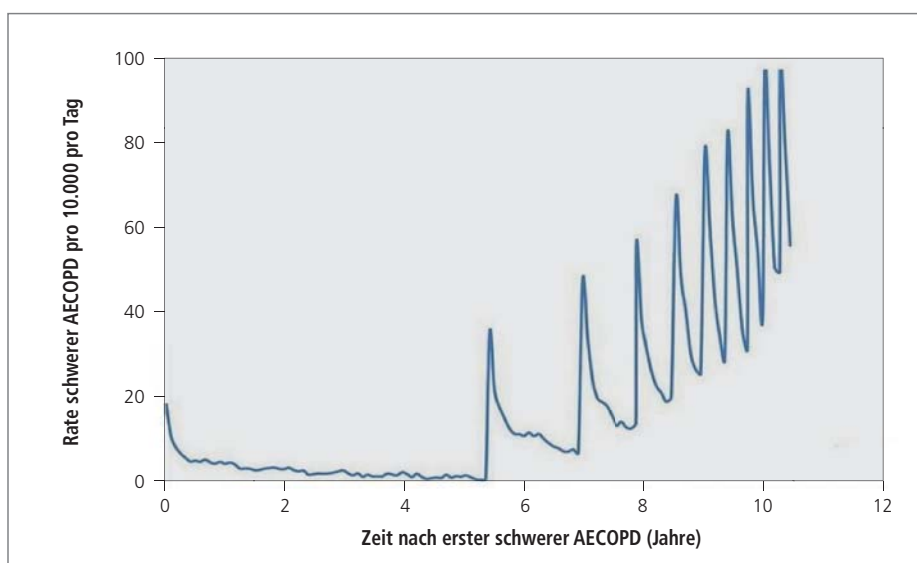


Abb. 1: Natürlicher Verlauf von AECOPD