

Exazerbationen als Trigger der COPD-Progression

Akute Lebensgefahr, langsame Erholung und Bedarf nach Rehabilitation

Exazerbationen stellen für COPD-Patienten eine schwere, oft lebensbedrohliche Belastung dar. Ihre Konsequenzen bleiben nicht auf die Lungenfunktion beschränkt und führen zu langfristiger Beeinträchtigung von Gesundheit und Lebensqualität. Rehabilitationsmassnahmen helfen, werden jedoch wenig angenommen.



Foto: UZH

Milo Puhan

Laut aktueller GOLD-Definition ist eine akute Exazerbation ein Ereignis, das durch eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik ausserhalb der normalen Tagesvariation charakterisiert wird und zu einer Veränderung der Medikation führt. Diese Ereignisse sind häufig. «COPD-Exazerbationen sind im Vereinigten Königreich der häufigste Grund für akute internistische Krankenhausaufnahmen», sagt Prof. Louise Donnelly vom Imperial College London. Exazerbationen haben verheerende Konsequenzen für die Prognose der COPD. Sie führen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der Lungenfunktion, und sie sind lebensgefährlich. Die Mortalität im Krankenhaus liegt, so Donnelly, bei 8 Prozent, 15 Prozent der Betroffenen sterben innerhalb von 90 Tagen, und rund 30 Prozent sind innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung abermals im Krankenhaus. Daten aus einer Londoner COPD-Kohorte zeigen, dass die Dauer der Exazerbation signifikant mit den Folgen korreliert. Längere Exazerbationen führen zu schlechterer Lebensqualität und verkürzen das Intervall bis zur nächsten Exazerbation (1).

Dämpfen Viren die Immunantwort?

Die Ursachen akuter Exazerbationen können vielfältig sein. Sie reichen von bakteriellen oder viralen Infektionen bis zur Umweltbelastung durch Ozon, Feinstaub oder Abgase. Rund die Hälfte der COPD-Patienten weist eine Kolonisation mit pathogenen Bakterien auf, bei Personen mit häufigen Exazerbationen liegt der Anteil deutlich höher (2). Positive Korrelationen konnten auch zwischen Entzündungsmarkern in Sputum und dem Exazerbationsrisiko gefunden werden (3). Donnelly verwies auf Untersuchungen, die bei COPD-Patienten eine eingeschränkte Immunreaktion im Sinne reduzierter Phagozytose durch die Makrophagen zeigten. Donnelly: «Die angeborene Immunabwehr dürfte nicht richtig funktionieren.» Dieser Defekt der Immunabwehr korreliert weder mit der Lungenfunktion noch mit den eingenommenen Medikamenten.

Diskutiert wird eine Wirkung von Viren auf die Makrophagen. So steigt im Zuge zunächst viral verursachter Exazerbationen nach wenigen Tagen auch die Zahl nachweisbarer Bakterien, während bei primär bakteriellen Exazerbationen ebenfalls von Beginn an Rhinoviren nachweisbar sind (4). Daten aus In-vitro-Studien weisen,

so Donnelly, ebenfalls in diese Richtung. Es sei aber nicht gelungen, eine eingeschränkte Fähigkeit zur Phagozytose während der Exazerbation nachzuweisen.

Auf der Suche nach Entzündungsmarkern

Eine der anstehenden Fragen sei nun, ob es während einer Exazerbation zu systemischen Veränderungen der Immunantwort komme beziehungsweise ob und in welcher Form die Inflammation der Atemwege zur systemischen Inflammation beitrage. Antworten soll hier das Projekt COPDMAP bringen, in dessen Rahmen Proben von zahlreichen britischen Patienten unter anderem im Hinblick auf Entzündungsmarker aufgearbeitet wurden. Die bisherigen Auswertungen sprechen, so Donnelly, gegen eine Ausbreitung der Entzündungsmarker aus den Atemwegen in die Zirkulation. Allerdings konnten für bestimmte Pathogene spezifische Entzündungsmarker im Sputum nachgewiesen werden. Daraus könnten sich in Zukunft Hinweise für eine besser zielgerichtete Therapie ergeben. Als weitere wichtige Forschungsziele nennt Donnelly die Identifikation akuter Entzündungsmarker bereits vor dem Auftreten der Symptome sowie letztlich die Wiederherstellung einer normalen angeborenen Immunabwehr in der Lunge.

Exazerbationen haben systemische Konsequenzen

Ungeachtet des fehlenden «spill over» von Entzündungsmarkern in die Zirkulation, werden Exazerbationen dennoch mit massiven systemischen Konsequenzen in Verbindung gebracht. Allerdings sei die Datenlage zu dieser Frage bei Weitem nicht so klar, wie häufig angenommen werde, betont Prof. Milo Puhan von der Universität Zürich. Insbesondere müsse man zwischen kurz- und langfristigen Konsequenzen der Exazerbation unterscheiden. Puhan weist auch auf die relativ dünne Evidenzlage hin, da Kohortenstudien meist keine ausreichenden Informationen zu extrapulmonalen Symptomen der Exazerbationen liefern. Was man weiss, stammt beispielsweise aus Kontrollgruppen von Interventionsstudien, die allerdings nur über einen Zeitraum von wenigen Wochen laufen. Antworten könnten in Zukunft aus neuen Kohortenstudien kommen, die auf Devices wie Smartphones für das Monitoring der Patienten setzen.

Gute Informationen zu den Tagen rund um eine Exazerbation liefert beispielsweise die bereits zuvor erwähnte

London-Kohorte (1). Sie zeigt, dass die körperliche Aktivität der Patienten in den Tagen einer Exazerbation massiv abnimmt. Dieses Ergebnis wurde in einer neueren Studie der EXAKT-PRO Study Group bestätigt, die zeigte, dass das Aktivitätsniveau der Betroffenen während der Exazerbation abfällt und sich auch danach nur sehr langsam erholt (5). Puhan: «Aus den Studien, die uns zur Verfügung stehen, erkennen wir, dass die Leistungsfähigkeit über 3 Monate langsam wieder besser wird. Allerdings fehlen uns meist die Werte der Patienten vor der Exazerbation, sodass sich nicht feststellen lässt, ob dauerhaft Leistungsfähigkeit verloren gegangen ist.» Die Studie der EXAKT-PRO-Gruppe verfolgte die Zielsetzung, aussagekräftige Items für einen COPD-Fragebogen zu definieren. Mit dem Zustand nach einer Exazerbation waren die Items «schwach/müde», «gestörter Schlaf» und «ängstlich/besorgt» assoziiert.

Erhöhtes Herzinfarktrisiko nach Exazerbationen

In Diskussion ist die Frage, ob akute Exazerbationen das Risiko eines Myokardinfarkts erhöhen. Obwohl die Evidenz nicht ganz konklusiv ist, weisen mehrere Studien, darunter die Londoner COPD-Kohorte, in diese Richtung. Eine Analyse der UPLIFT®-Studie (6) fand innerhalb von 30 Tagen sogar eine Risikoerhöhung um den Faktor 13,04. Auch langfristig wurden in zahlreichen Studien Hinweise auf ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko durch Exazerbationen gefunden und in einer aktuellen Metaanalyse zusammengefasst (7). Allerdings müssten diese Ergebnisse, so Puhan, mit einiger Vorsicht betrachtet werden, da von den analysierten Studien lediglich eine einzige in Bezug auf das Rauchen und andere Komorbiditäten adjustiert gewesen sei.

Je mehr Exazerbationen, desto weniger Lebensqualität

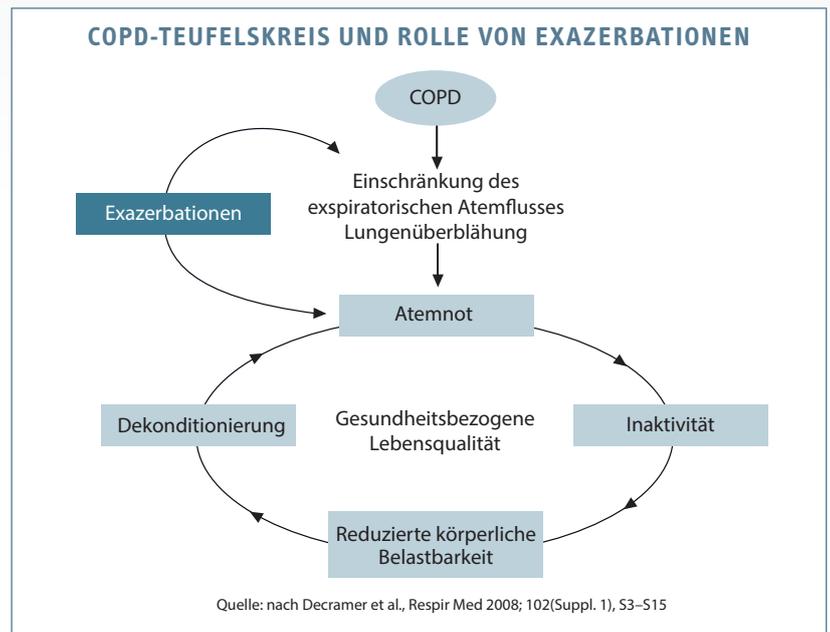
Wenig überraschend wurde eine negative Wirkung von Exazerbationen auf die Lebensqualität nachgewiesen. Puhan: «Damit wird einfach die Erfahrung des Patienten beschrieben.» Allerdings legen die verfügbaren Daten nahe, dass sich die Lebensqualität bei Besserung der Symptomatik auch rasch wieder verbessert (8). Auch im Hinblick auf die Lebensqualität sind langfristige Veränderungen schwerer zu bewerten. «Meist wurde versucht, Personen mit häufigen und seltenen Exazerbationen im Hinblick auf die Lebensqualität zu vergleichen; und wenig überraschend findet man bei Patienten mit vielen Exazerbationen eine schlechtere Lebensqualität. Es ist allerdings nicht wirklich gelungen, nachzuweisen, dass die Exazerbationen dabei der treibende Faktor sind. Diese Analysen sind statistisch nicht einfach, da viele Störfaktoren berücksichtigt werden müssen.»

Insgesamt seien viele Fragen offen. Beispielsweise sei nicht klar, in welchem Zusammenhang die verschiedenen extrapulmonalen Manifestationen der Krankheit zu einander stünden. Auch sei offen, ob die extrapulmonalen Manifestationen der COPD die Konsequenz oder vielleicht die Ursache von Exazerbationen seien. Wichtig sei jedoch vor allem die Frage: Was sind die therapeutischen Konsequenzen?

Der Teufelskreis aus Bewegungsmangel und Atemnot

Gut beschrieben ist im Verlauf der COPD ein Teufelskreis von einander gegenseitig aggravierenden Symptomen und Bewegungsmangel (9). Eine Variante dieses Teufelskreises, die die Rolle von Exazerbationen berücksichtigt, wurde bereits vor 10 Jahren publiziert (10). Leider gibt

es bislang weder für dieses noch für folgende vergleichbare Konzepte empirische Evidenz. Puhan: «Benötigt werden Kohortenstudien für die Validation dieser Theorien. Erforderlich wären wiederholte Messungen jener Faktoren, die im Teufelskreis eine Rolle spielen sollen, sowie eine Kombination aus Expertise und statistischen Modellen, um diese Faktoren zueinander in Beziehung setzen zu können.» Nach gegenwärtigem Evidenzstand könne man jedenfalls frühe Mobilisierung, Trainingstherapie und Anleitung zum Selbstmanagement im Sinne einer pulmonologischen Rehabilitation empfehlen. Medikamentöse und andere Massnahmen zur Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen sind ebenfalls von Bedeu-



tung. Puhan wies auf einen in Kürze erscheinenden Cochrane-Review hin, der die Bedeutung von Rehabilitation für Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von COPD-Patienten nach Exazerbationen unterstreichen wird.

Geringe Akzeptanz der Reha

Leider kommt in der klinischen Praxis auch in Ländern mit gut strukturierten Gesundheitssystemen nur eine Minderheit der Patienten nach akuten COPD-Exazerbationen in den Genuss von Rehabilitation. So zeigt eine relativ aktuelle Studie aus Grossbritannien, dass von 448 aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten nur 90 einer Rehabilitation zugewiesen wurden, die schliesslich 43 vollständig mitmachten (11). Eine weitere Arbeit untersuchte, wie Patienten auf dem Weg vom Krankenhaus in die Reha verloren gehen: Fast die Hälfte lehnte das Angebot von Beginn an ab, viele weitere stiegen nach der ersten Sitzung aus oder brachen das Programm ab. Letztlich beendeten 9 Prozent der Patienten, denen pulmonologische Rehabilitation angeboten wurde, auch tatsächlich das Programm (12). Als niederschwellige Ergänzung beziehungsweise Vorstufe zur Rehabilitation wird Selbstmanagement auf Basis eines «Aktionsplans» und darauf basierender Patientenedukation vorgeschlagen (13). Allerdings sind, so Dr. Samantha Harrison aus Teesside/Grossbritannien, die Daten zur Wirksamkeit solcher Interventionen widersprüchlich. Ein aktueller Review kommt zu dem Ergebnis, dass Selbstmanagement bei COPD nur sinnvoll funktioniert, wenn es durch langfris-

tige, persönliche Begleitung der Patienten unterstützt wird (14).

Komorbiditäten auch im Rahmen der Rehabilitation berücksichtigen

Nicht zuletzt müsse im Rahmen der Rehabilitation auch das Problem der Komorbiditäten im Auge behalten werden. Harrison: «Die heute bestehenden Rehabilitationsprogramme fokussieren auf die typischen COPD-Outcomes. Tatsächlich leidet aber die grosse Mehrheit der Betroffenen auch unter relevanten Komorbiditäten. Besonders ältere Patienten wünschen sich daher einen individualisierteren Zugang. Möglicherweise sollten also Rehabilitationsmassnahmen mehr auf die besonderen Defizite des Patienten als auf die Krankheit als solche ausgerichtet sein.» Daraus ergeben sich konkrete Forderungen. So sei es wünschenswert, Massnahmen wie psychologische Unterstützung und Gleichgewichtstraining in die Programme einfliessen zu lassen. «Diese Interventionen haben sich bei Patienten mit stabiler COPD als sinnvoll erwiesen. Sie könnten in Programmen für Patienten nach Exazerbationen eine noch wichtigere Rolle spielen», sagte Harrison.

Nicht zuletzt ginge es aber auch darum, organisatorische Fragen zu lösen. Laut Harrison seien lange Anfahrtswege für COPD-Patienten nach Exazerbationen ein echtes Hindernis, das der Teilnahme an Rehabilitationsprogrammen im Weg stehen könne. Ein Ansatz besteht darin, den Patienten mittels Telemedizin die Rehabilitation sozusagen ins Haus zu bringen. Diese Strategie wurde auch bereits in Studien untersucht. Dabei erwies sich ein «Telehealth»-Programm im Rahmen der pulmologischen Rehabilitation als wirksam und war mit konventioneller Reha vergleichbar (15). In einer weiteren Studie wurde ein ambulantes Programm mit regelmässigen Besuchen im Krankenhaus gegenüber einem Programm mit Hausbesuchen durch den Physiotherapeuten verglichen. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der Massnahmen.

Allerdings schlossen 91 Prozent der Teilnehmer das Programm mit den Hausbesuchen ab – im Vergleich zu 49 Prozent, die die wiederholten Krankenhausbesuche durchhielten (16). Nicht zuletzt haben sich auch Versuche bewährt, die darauf abzielen, beispielsweise mit Telefon-Coaching Verhaltensänderungen zu erzielen. So gelang es in einer kontrollierten Studie, durch Coaching die Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm signifikant von 33 auf 50 Prozent zu steigern (17).

Reno Barth

Referenzen:

1. Donaldson GC et al.: Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943–950.
2. Patel IS et al.: Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57(9): 759–764.
3. Singh R et al.: Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonising bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014; 15: 114.
4. George SN et al.: Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2014; 44(1): 87–96.
5. Jones PW et al.: Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest* 2011; 139(6): 1388–1394.
6. Halpin DM et al.: Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung* 2011; 189(4): 261–268.
7. Rothnie KJ et al.: Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007824.
8. Aaron SD et al.: Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121(3): 688–696.
9. Reardon JZ et al.: Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119(10 Suppl 1): 32–37.
10. Cooper CB.: The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006; 119(10 Suppl 1): 21–31.
11. Jones SE et al.: Pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbation of COPD: referrals, uptake and adherence. *Thorax* 2014; 69(2): 181–182.
12. Harrison SL et al.: Can we identify patients with different illness schema following an acute exacerbation of COPD: a cluster analysis. *Respir Med* 2014; 108(2): 319–328.
13. Wagg K.: Unravelling self-management for COPD: what next? *Chron Respir Dis* 2012; 9(1): 5–7.
14. Harrison SL et al.: Self-management following an acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Chest* 2015; 147(3): 646–661.
15. Stickland M et al.: Using Telehealth technology to deliver pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Can Respir J* 2011; 18(4): 216–220.
16. Holland AE et al.: Benefits and costs of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – a multi-centre randomised controlled equivalence trial. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 57.
17. Benzo R.: Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 672–680.

Quelle: Symposium «The management of acute exacerbations of COPD», anlässlich des 26. Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS), 6. September 2016 in London.



Take Home Messages

- Akute COPD-Exazerbationen können unterschiedliche Auslöser wie Infektionen, Feinstaub oder Abgase haben.
- 15 Prozent der Patienten mit akuter COPD-Exazerbation sterben innerhalb von 90 Tagen.
- Die Dauer der Exazerbation korreliert signifikant mit den Folgen.
- Virale Infektionen scheinen bei COPD-Patienten die Funktion der Alveolar-Makrophagen zu beeinträchtigen.
- Akute Exazerbationen führen vermutlich zu einer massiven Erhöhung des Herzinfarkttrisikos.
- Pulmologische Rehabilitationsmassnahmen nach COPD-Exazerbationen sind wirksam.
- Die Schwäche der pulmologischen Reha liegt in der geringen Adhärenz der Patienten.
- Coaching und Telemedizin können die Bereitschaft zur Teilnahme an der Reha verbessern.