


# Österreichische Ärztezeitung

April 2009

Supplementum



**Consensus**   
**Statement**

## E-COPD

Antimikrobielle Therapie von  
Exazerbationen der chronisch-  
obstruktiven Lungenerkrankung

**Vorsitz:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch **Co-Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer; **Teilnehmer:** Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Dr. Christian Euler, Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Kneussl, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Dr. Delia Rossmann, OA Dr. Gertrude Seiberl, Univ.-Doz. Dr. Leopold Stiebelhner, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Dr. Christoph Wildner

Unter Patronanz der

**eGI**

Österreichischen Gesellschaft  
für Infektionskrankheiten



Prim. Univ.-Doz.  
**Dr. Christoph Wenisch**  
4. Medizinische Abteilung  
mit Infektiologie  
SMZ Süd KfJ-Spital  
der Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Florian Thalhammer**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MU Wien

**H** heute sind mehr als eine Million Österreicher an COPD erkrankt. Dabei liegt der Prozentsatz der nicht diagnostizierten Fälle bei 88,5%. Die schädliche Bedeutung des Nikotinabusus und seine deletäre Wirkung – sowohl individuell für betroffene suchtkranke Raucher, die an dieser Erkrankung ersticken, als auch volkswirtschaftlich – muss hier eigentlich nicht extra betont werden (ist aber nicht Gegenstand dieser Arbeit).

Vielmehr fokussieren wir auf rezente Untersuchungsergebnisse, die die Bedeutung der Bakterien und deren pathogenes Potenzial sowohl bei Remission als auch bei Exazerbation heute klar darlegen. Es wurde mittels Bronchoskopie gezeigt, dass Bakterien bei gesunden Erwachsenen in den Luftwegen in 4%, bei stabiler COPD in 29% und bei exazerbierter COPD in 54% nachweisbar sind. Eine weitere Arbeit zeigt mittels Biopsien aus der Bronchialmukosa, dass *Haemophilus influenzae* intrazellulär in 0% bei Gesunden, in 33% bei Patienten mit stabiler COPD und in 87% bei Patienten mit exazerbierter COPD nachweisbar ist. Intrazelluläre Bakterien (insbesondere *H. influenzae*) sind dabei vor allem für die Rezidive der Exazerbationen von Bedeutung.

In dem Ihnen vorliegenden Consensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (ÖGI) werden geeignete Strategien und Behandlungskonzepte im Lichte dieser neuen Erkenntnisse beschrieben. Wir freuen uns, die Topexperten zur COPD in Österreich für dieses Projekt gewonnen zu haben, und bedanken uns für die wichtige Mitarbeit bei allen Beteiligten, ohne deren Hilfe wir Ihnen diese Arbeit nicht zur Verfügung stellen könnten.

In diesem Sinne zeichnen

Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Christoph Wenisch

Univ.-Prof.  
Dr. Florian Thalhammer

Karl Buresch  
Medical Dialogue

## Einleitung

Zunächst sollen einige im Kontext der Behandlung von Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (E-COPD) wichtige Definitionen gegeben werden – sie finden sich in Tabelle 1. Dabei ist zu betonen, dass eine chronische Bronchitis nicht mit einer Atemwegsobstruktion einhergehen muss. Umgekehrt sind die frühen Stadien der COPD nicht mit chronischer Bronchitis gleichzusetzen, da die COPD im Stadium I nahezu symptomlos verlaufen kann. Die Atemwegsobstruktion bei COPD resultiert

### Tab. 1: Definitionen

- **COPD:** Die COPD ist eine vermeidbare und behandelbare Erkrankung, deren pulmonale Komponente durch eine nicht voll reversible Einschränkung des Atemflusses gekennzeichnet ist. Diese Einschränkung ist üblicherweise progredient und mit einer abnormen entzündlichen Reaktion der Lunge auf Schadpartikel oder -gase assoziiert [1].
- **Chronische Bronchitis:** Die chronische Bronchitis ist definiert als Vorliegen von chronischem produktivem Husten durch mindestens drei Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren, wenn andere Ursachen für den chronischen Husten ausgeschlossen sind [3].
- **Emphysem:** Das Emphysem ist definiert als abnorme dauerhafte Erweiterung der lufthaltigen Räume distal der terminalen Bronchioli, verbunden mit einer Destruktion der Alveolarwände ohne makroskopisch sichtbare Fibrose [4]. Allerdings haben inzwischen mehrere Studien gezeigt, dass schon bei leichter COPD sehr wohl eine Kollagenvermehrung in der Lunge vorliegt [3].
- **Exazerbation einer COPD (E-COPD):** Eine E-COPD ist definiert als ein Ereignis im natürlichen Verlauf der Erkrankung, das sich durch eine Verschlechterung von Dyspnoe, Husten und/oder Sputumproduktion über die täglichen Schwankungen hinaus auszeichnet, akut einsetzt und häufig eine Änderung der medikamentösen Therapie nach sich zieht [1].

im Wesentlichen aus zwei Faktoren: einerseits aus einer chronischen Bronchiolitis, andererseits aus einer Parenchymdestruktion im Rahmen der Ausbildung eines Emphysems. Der Begriff „Emphysem“ (Tab. 1) ist allerdings ein pathologischer Terminus, der nur eine von mehreren strukturellen Veränderungen beschreibt, die im Rahmen einer COPD auftreten [1]. Ein Emphysem kann auch ohne Atemwegsobstruktion vorkommen, ist jedoch bei Vorliegen einer solchen wesentlich häufiger zu finden [1].

Die meisten infektiösen Exazerbationen bei COPD werden durch bakterielle oder virale Infektionen verursacht. *Haemophilus influenzae* ist der wichtigste Erreger – er spielt sowohl in der stabilen Erkrankungsphase eine Rolle als auch in der Exazerbationsphase, wo er bei bis zu 50% der Patienten nachgewiesen werden kann. Etwa die Hälfte aller Exazerbationen sind durch bakterielle Infektionen verursacht, 15 bis 20% aller Exazerbationen werden jedoch wahrscheinlich durch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung u.ä. ausgelöst, die zu einer Verstärkung der Atemwegsinfektion und einer Erhöhung des Tonus der glatten Bronchialmuskulatur führen [2] (Tab. 1).

## 1. Epidemiologie

Im Jahr 1990 stand die COPD in einer globalen Häufigkeitsliste der Todesursachen an sechster Stelle, für 2020 wurde ein Aufrücken an die dritte Stelle prognostiziert [6]. Laut Schätzungen der WHO nahm die COPD im Jahr 2001 die fünfte Stelle in der weltweiten Todesursachenstatistik ein. Weltweit leiden etwa 80 Millionen Menschen an einer mittelschweren bis schweren COPD – im Jahr 2005 starben daran etwa drei Millionen Menschen.

Für Österreich liegen Daten aus Salzburg vor, die im Rahmen der BOLD-Studie („Burden of Obstructive Lung Disease“) erhoben wurden [7]. Dazu wurde eine für die Bevölkerung ab 40 Jahren repräsentative Stichprobe von 2.200 Personen untersucht. Von 1.258 Teilnehmern beiderlei Geschlechts lagen schließlich spirometrische Ergebnisse nach Bronchodilatation vor. Es zeigte sich, dass 26,1% der Teilnehmer eine COPD im Stadium I oder höher hatten, wobei die Prävalenz bei beiden Geschlechtern gleich war. Ein Stadium II oder höher hatten 10,7%. Die Prävalenz der COPD insgesamt stieg mit dem Lebensalter und dem Zigarettenrauchen an. Eine ärztliche Diagnose COPD hatten nur 5,6%. Aus diesen Daten wurde für Österreich im Jahr 2005 eine absolute Zahl von ca. 1.047.000 Patienten in den COPD-Stadien I–IV errechnet, ca. 431.000 Personen in den Stadien II–IV [8]. Dabei liegt der Prozentsatz der undia-



Univ.-Prof.  
**Dr. Franz Allerberger**  
Österreichische Agentur  
für Gesundheit und  
Ernährungssicherheit (AGES),  
Wien



**Dr. Christian Euler**  
Österreichischer  
Hausärzteverband  
Rust



**Dr. Rainer Gattringer**  
Institut für Hygiene, Mikro-  
biologie und Tropenmedizin  
Krankenhaus der  
Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.  
**DDr. Wolfgang Graninger**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MU Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Alexander Hirsch**  
Klin. Abt. für Klin.  
Mikrobiologie  
Klin. Inst. für Hygiene  
und Med. Mikrobiologie  
MU Wien

gnostizierten Fälle bei 88,5%. Für die Jahre 2010, 2015 und 2020 werden Prävalenzanstiege für alle COPD-Stadien auf 7,8%, 16,1% und 24% prognostiziert [8].

Die Häufigkeit von Exazerbationen der COPD steigt mit dem Krankheitsstadium an und wird insgesamt mit 0,5 bis 3,5 Episoden pro Jahr angegeben. Eine noch größere Schwankungsbreite zeigt die Hospitalisierungsrate; sie liegt zwischen 0,009 und 2,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Letalität im Krankenhaus steigt ebenfalls mit dem Schweregrad und kann bei besonders schweren Fällen bis zu 60% betragen [9, 10]. Sowohl die Rate der Spitalsaufnahmen als auch die Letalität steigen mit der Zahl der Komorbiditäten, insbesondere der kardiologischen Begleiterkrankungen, an [11–13].

Exazerbationen sind der größte Kostenfaktor in der Therapie der COPD [14]. So verursachten E-COPD nach Angaben des „National Heart Lung and Blood Institute“ in den USA im Jahr

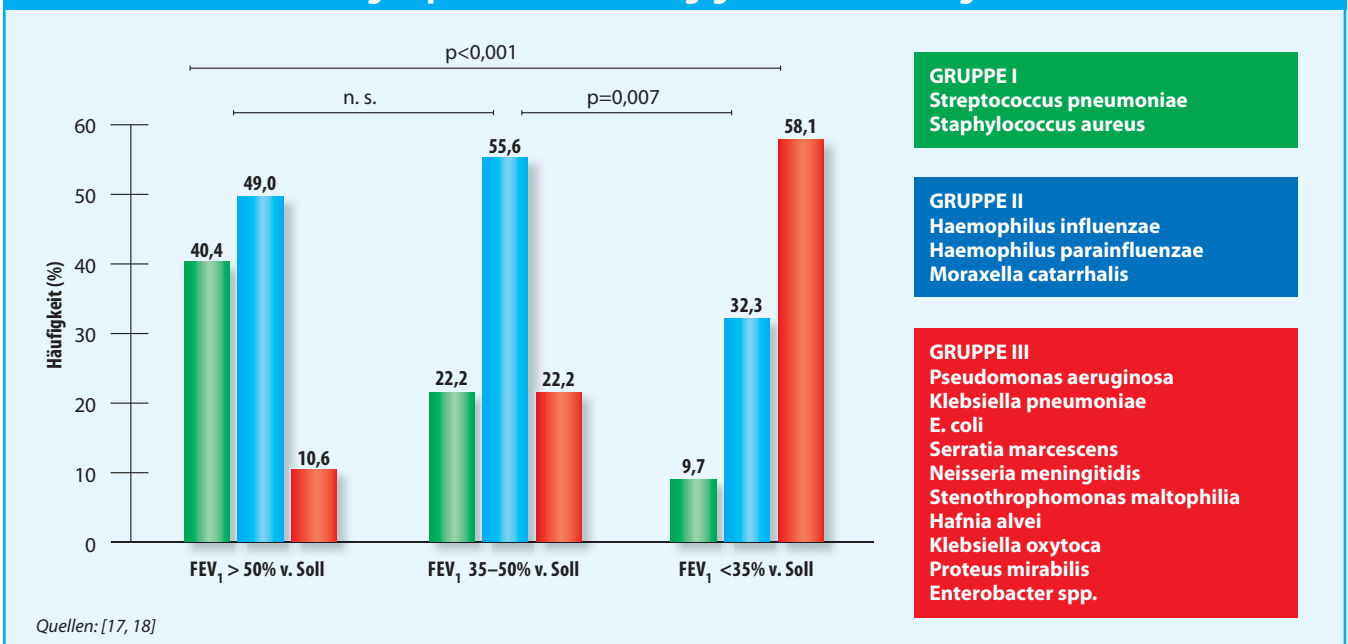
2004 118.000 Todesfälle; die direkten und indirekten Kosten für die Therapie der COPD betragen in den USA mittlerweile über 30 Milliarden Dollar jährlich.

## 2. Mikrobiologie und Diagnostik

### 2.1 Erregerspektrum

Nach neueren bronchoskopischen Studien sind bis zu 50% aller E-COPD bakteriell bedingt [15]. Das Spektrum der bakteriellen Erreger von E-COPD umfasst in frühen Stadien v.a. *Haemophilus influenzae*, der allein etwa für knapp ein Drittel der bakteriellen Infektionen verantwortlich ist, weiters Pneumokokken (ca. 20%) und *Moraxella* (5–10%); in fortgeschrittenen Stadien erweitert sich das Erregerspektrum erheblich, wobei dann zusätzliche Erreger wie Enterobakterien, *Staphylococcus aureus* sowie *Pseudomonas aeruginosa* gefunden werden (Abb. 1) [16–18].

**Abb. 1: Bakteriell Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Lungenfunktion**



Wie neuere Untersuchungen zeigen, machen Viren etwa 40 bis 60% des Erregerspektrums der E-COPD aus, davon wiederum in Europa Rhinoviren mehr als 50%. Andere relevante virale Erreger sind das „Respiratory Syncytial Virus“ (RSV), Corona-, Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und humane Metapneumoviren.

Die Relevanz des Erregernachweises ist kritisch zu beurteilen. So lassen sich bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Patienten mit E-COPD auch in stabilen Erkrankungsphasen bakterielle Erreger in den tiefen Atemwegen nachweisen, wobei sich das Erregerspektrum oft nur gering von jenem bei Exazerbation unterscheidet [19–21]. Sowohl Hospitalisierung als auch antimikrobielle Therapie können zu einer Verschiebung des Erregerspektrums führen. Ein bekannter Risikofaktor für E-COPD ist die Kolonisation mit einem neuen Bakterienstamm (insbesondere *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* oder *P. aeruginosa*), dessen Antigenstruktur dem Wirt noch unbekannt ist [21–25]. Dabei spielen offenbar für die Frage, ob es zu einer Exazerbation kommt, sowohl Erreger- als auch Wirtsfaktoren eine Rolle [2, 24, 26].

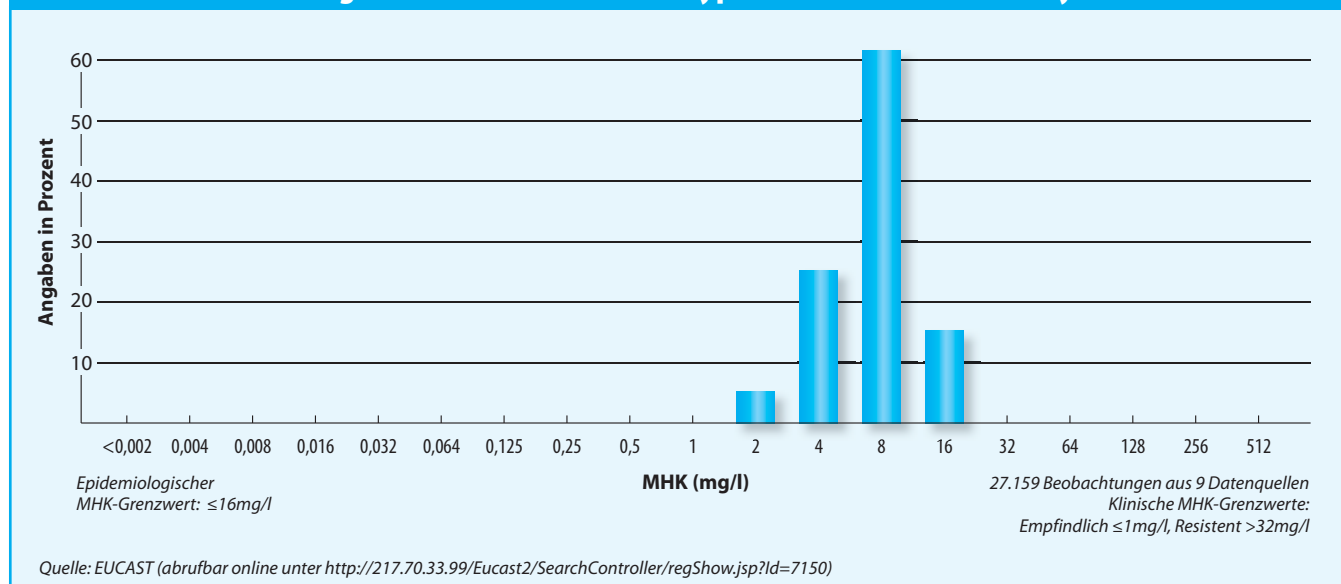
Die schwersten Exazerbationen kommen oft dann vor, wenn eine Koinfektion mit Bakterien und Viren (z.B. *H. influenzae* und Rhinoviren) besteht [27, 28]. Die Bedeutung atypischer Erreger ist unklar. *Pneumocystis jirovecii* wird vor allem bei Patienten im COPD-Stadium IV gefunden; seine Bedeutung für E-COPD ist derzeit ebenfalls noch nicht geklärt [29].

## 2.2 Resistenzsituation

*Haemophilus influenzae*: Daten einer weltweiten Studie zufolge liegt die Rate an Betalaktam-resistenten *Haemophilus influenzae*-Stämmen in Österreich bei ca. 2,5%, was im Vergleich mit anderen Ländern als sehr günstig zu bezeichnen ist [30]; mit Ausnahme von Cotrimoxazol liegt die Rate empfindlicher Stämme für die meisten anderen Antibiotika noch weit über 90%, oft sogar über 99% [30]. Die Aktivität von Makroliden gegenüber *H. influenzae* wird aufgrund unterschiedlich definierter Empfindlichkeitsgrenzwerte stark differierend angegeben. So wird etwa für Clarithromycin in den (international am meisten verwendeten) amerikanischen CLSI-Leitlinien für *H. influenzae* eine MHK bis 8mg/l als „empfindlich“ gewertet, während aufgrund pharmakokinetischer und -dynamischer Parameter andere Autoren hier von einem Grenzwert  $\leq 0,25\text{mg/l}$  ausgehen [31]. Dies würde z.B. für Clarithromycin bedeuten, dass aufgrund der vorhandenen MHK-Verteilung von *H. influenzae* nicht 90%, sondern 0% Clarithromycin-empfindlich wären.

Die europäischen Grenzwerte sind in Abbildung 2 dargestellt. Das Resistenz-Testergebnis von Ampicillin gilt auch für Amoxicillin; Penicillinase-positive Stämme sind gegen beide Substanzen resistent. Stämme, die PBP-Veränderungen aufweisen (BLPACR), sind u.a. resistent gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefaclor und Cefamandol. Eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation sowie Carbapenemen ist nach wie vor sehr selten (Abb. 2).

**Abb. 2: MHK-Verteilung der H.-influenzae-Wildtypstämme für Clarithromycin**







Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Klaus Klaushofer**  
4. Medizinische Abteilung  
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Meinhard Kneussl**  
2. Medizinische Abteilung/  
Lungenabteilung  
Wilhelminenspital der  
Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Cornelia Lass-Flörl**  
Division Hygiene und  
Med. Mikrobiologie  
Dept. für Hygiene, Mikro-  
biologie und Sozialmedizin  
MU Innsbruck



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Helmut Mittermayer**  
Institut für Hygiene, Mikro-  
biologie und Tropenmedizin  
Krankenhaus der  
Elisabethinen, Linz



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Wolfgang Popp**  
11. Med. Abt. mit  
Lungenkrankheiten  
Geriatrizentrum am  
Wienerwald, Wien

*Pneumokokken:* In den neuesten CLSI-Leitlinien sind die MHK-Grenzwerte für die Empfindlichkeit von Pneumokokken bei respiratorischen Infektionen und parenteraler Penicillingabe von  $<0,12\text{mg/l}$  auf  $\leq 2,0\text{mg/l}$  angehoben worden. Diese MHK-Anhebung ist bei Pneumokokken durch klinische Daten gerechtfertigt, die zeigen, dass die Spitalsletalität (allerdings auf die ambulant erworbene Pneumonie bezogen) erst bei einer MHK  $\geq 4,0\text{mg/l}$  signifikant ansteigt, und auch dies nur bei Ausschluss der Todesfälle in den ersten vier Tagen [32]. Laut EARSS-Daten, welche die neuen MHK-Leitlinien noch nicht berücksichtigen, liegt Österreich hinsichtlich der Rate vermindert Penicillinempfindlicher Pneumokokken in einem Bereich von 5–10%, nach den neuen Leitlinien hingegen nahezu bei 0%. Bei den Makroliden liegt die Resistenzrate hingegen bereits bei 10–25%.

Eine intrinsische Resistenz zeigen Pneumokokken gegenüber Fusidinsäure und Aminoglykosiden. Das Testergebnis für Erythromycin gilt für alle 14- und 15-gliedrige Makrolide. Falls ein Stamm gegen Erythromycin resistent und gegen Clindamycin empfindlich ist, muss auf die induzierbare MLSB-Resistenz getestet werden; liegt diese vor, so ist der Stamm resistent gegen Clindamycin. Besteht eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin oder Ofloxacin, nicht aber gegen Moxifloxacin oder Levofloxacin, so besteht die Gefahr einer Resistenzentwicklung unter Therapie mit den letzteren beiden Chinolonen. Besteht hingegen eine Resistenz gegen Levo- oder Moxifloxacin, so ist der Stamm resistent gegen alle Fluorchinolone.

*Moraxella catarrhalis* bildet in 90% der Stämme eine Betalaktamase und ist somit resistent gegen Ampicillin und Amoxicillin; sonst ist der Keim jedoch weitgehend empfindlich gegenüber anderen Betalaktamen, Chinolonen und Makroliden [30].

### 2.3 Sputumdiagnostik

Eine routinemäßige Untersuchung von Sputum auf pathogene Keime ist bei der E-COPD nicht angezeigt. Sputumdiagnostik ist nur unter bestimmten Voraussetzungen

sinnvoll. Zunächst muss tatsächlich purulentes Sputum vorliegen – Untersuchungen von Speichel, Abstrichen und dergleichen sind völlig wertlos und gefährlich, da diese Untersuchungen zu Fehleinschätzungen führen können (und Geld kosten). Dann müssen die logistischen Voraussetzungen für eine suffiziente Sputumdiagnostik gegeben sein. Dazu gehört vor allem die Möglichkeit, Sputum innerhalb von maximal zwei Stunden im Labor zu verarbeiten, da es bisher kein brauchbares Transportmedium für Sputum gibt und manche der relevanten Keime bei längeren Latenzzeiten nicht mehr nachweisbar sind. Weitere Indikationen sind: Therapieversagen, Verdacht auf resistente Erreger und Vorliegen von  $\geq 3$  Exazerbationen pro Jahr.

### 3. Klinik und Stadieneinteilung

Aus der klinischen Erfahrung lassen sich drei Arten der Präsentation einer COPD unterscheiden [33]:

- Patienten, die wenig Symptome und einen sehr bewegungsarmen Lebensstil aufweisen; diese Patienten unterschätzen sehr häufig den objektivierbaren Schweregrad ihrer Erkrankung [34].
- Patienten mit respiratorischen Symptomen, vor allem Dyspnoe und Husten. Die Dyspnoe kann anfangs eine reine Belastungsdyspnoe sein, die jedoch mit Fortschreiten der Erkrankung bei immer geringeren Belastungen oder sogar in Ruhe auftritt. Der chronische Husten ist oft mit erheblicher Sputumproduktion verbunden, wobei das Sputum im Intervall meist mukoid ist, in der Exazerbation jedoch purulent werden kann.
- Patienten, deren COPD erst im Rahmen einer Exazerbation diagnostiziert wird. Diese zeichnet sich zumeist durch akute Erkrankung, verstärkten Husten, purulentes Sputum, trockene Rasselgeräusche und Dyspnoe aus. Fieber kann, muss aber nicht vorhanden sein.

Eine Möglichkeit der Stadieneinteilung der COPD beruht auf den spirometrischen Befunden – diese Einteilung findet sich in Tabelle 2. In der ursprünglich von der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) erstellten

Definition fand sich noch ein „Stadium 0“, das „Patienten mit COPD-Risiko“, mit normaler Lungenfunktion, aber chronischem Husten und Sputumproduktion umfasste. In der letzten Revision der GOLD-Klassifikation ist dieses – stets umstrittene – Stadium 0 nicht mehr enthalten [1] (Tab. 2).

Dieses Staging-System wurde oft dafür kritisiert, dass es die extrapulmonalen Manifestationen der COPD nicht berücksichtigt. Dieser Kritik trägt z.B. der BODE-Index Rechnung, der neben dem FEV<sub>1</sub> auch die Dyspnoe, die 6-Minuten-Gehstrecke und den Body-Mass-Index heranzieht [35].

#### 4. Pathophysiologie von COPD und Exazerbation

Der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung einer COPD ist Zigarettenrauch (etwa 80% der Betroffenen sind Raucher oder Exraucher), daneben kommen auch Umwelttoxine infrage. Die Inhalation dieser Stoffe führt über komplexe Prozesse zu einer Immunantwort und einer inflammatorischen Reaktion; diese schließlich bewirkt mit der Zeit die bekannten, für die COPD typischen funktionellen und strukturellen Veränderungen – Obstruktion der kleinen Luftwege, Hyperplasie der schleimproduzierenden Zellen, zentrioluläres Emphysem und bakterielle Kolonisation.

Die Progredienz der COPD führt dazu, dass der bereits physiologisch mit dem Alterungsprozess verbundene jährliche Verlust an FEV<sub>1</sub> bei COPD-Patienten wesentlich rascher verläuft – die Personen, die rauchen, aber keine COPD entwickeln, dürften vermutlich aufgrund einer genetisch bedingten Unempfindlichkeit keine COPD entwickeln [36].

Im Gegensatz zum Asthma bronchiale handelt es sich bei der COPD um eine vorwiegend neutrophile Entzündung, bei der u.a. auch die Interleukine IL-8 und IL-6 eine Rolle spielen – Letzteres ist auch bedeutsam für die Entwicklung von Exazerbationen. Durch eine erhöhte bronchogene Resistenz mit expiratorischer Flusslimitierung kommt es zu einer weiteren Reduktion des funktionellen Atemvolumens.

Von der früheren Hypothese, dass die Konzentration kolonisierender Keime als unabhängiger Risikofaktor entscheidend sei, ist man heute abgekommen; stattdessen wird nun vor allem die Akquisition eines neuen Bakterienstamms als Trigger für eine Exazerbation angenommen [2]. Durch die Abgabe von inflammatorischen Zellwandantigenen wie Endotoxinen,

Peptidoglykan-Fragmenten und Membranproteinen in den Atemwegen kommt es zu der Entzündungsantwort, die als Auslöser für die Exazerbation fungiert. Gleichzeitig steigt dadurch die Empfindlichkeit des Patienten für neuerliche Infektionen, was zum Teil das Phänomen erklärt, dass bis zu 30% aller COPD-Patienten innerhalb von acht Wochen nach einer Exazerbation eine weitere erleiden [36, 37]. Die Persistenz der Bakterien nach einer Antibiotikatherapie ist mit einer weiter bestehenden Inflammation vergesellschaftet [38].

So wurde mittels Bronchoskopie gezeigt, dass Bakterien bei gesunden Erwachsenen in den Luftwegen in 4%, bei stabiler COPD in 29% und bei exazerbierter COPD in 54% nachweisbar sind [15]. Eine weitere Arbeit zeigt mittels Biopsien aus der Bronchialmukosa, dass *Haemophilus influenzae* intrazellulär in 0% bei Gesunden, in 33% bei Patienten mit stabiler COPD und in 87% bei Patienten mit schwerer exazerbierter COPD nachweisbar ist [39].

**Tab. 2: Spirometrische Stadien der COPD nach GOLD<sup>1</sup>**

Stadium	Schweregrad	FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>2</sup>	FEV <sub>1</sub> (in % der Norm)
I	leicht	<0,7	≥80
II	mittel	<0,7	<80, aber ≥50
III	schwer	<0,7	<50, aber ≥30
IV	sehr schwer	<0,7	<30 oder wie Stadium III, aber mit chronischer respiratorischer Insuffizienz

Quelle: [1]

1) GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;

2) FEV<sub>1</sub> = Sekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität;

Die Frage, wann eine virale Infektion tatsächlich zum Trigger für eine E-COPD wird, ist nicht zu beantworten. Eine Voraussetzung ist sicherlich die Infektion nicht nur der oberen, sondern auch der unteren Atemwege, z.B. durch Rhinoviren. Dies führt zu einer Freisetzung von Zyto- und Chemokinen, die eine Exazerbation auslösen können [1].

Die Interaktion von Viren und Bakterien führt zu besonders schweren Exazerbationen. Dies kann über mehrere Mechanismen erfolgen, z.B. durch eine – durch Virusinfektion ausgelöste – Veränderung des Expressionsmusters von Rezeptorproteinen an der Oberfläche von Bronchialepithelzellen, was zu vermehrter Bakterienadhärenz und -invasion führen kann [40], oder durch Begünstigung viraler Infektionen bei vorbestehender bakterieller Infektion durch einen ähnlichen Prozess [41].



**Dr. Delia Rossmann**  
4. Medizinische Abteilung  
und Lungendepartement  
Hanusch-Krankenhaus, Wien



OA  
**Dr. Gertrude Seiberl**  
4. Medizinische Abteilung  
mit Infektiologie  
SMZ Süd KFJ-Spital der  
Stadt Wien



Univ.-Doz.  
**Dr. Leopold Stiebellehner**  
Klin. Abteilung für  
Pulmologie  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin III, MU Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Günter Weiss**  
Klin. Abt. für Allg. Innere  
Medizin  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin, MU Innsbruck



**Dr. Christoph Wildner**  
Niedergelassener Facharzt  
für Lungenkrankheiten,  
Mödling

## 5. Therapie

Die wichtigsten Behandlungsziele bei E-COPD bestehen in der Identifikation und nach Möglichkeit Behandlung des auslösenden Agens (z.B. eines bakteriellen Erregers), der Optimierung der Lungenfunktion und der Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung und Sekret-Clearance.

Der Schwerpunkt dieses Consensus-Statements liegt auf der antimikrobiellen Therapie. Die nicht antibiotische Therapie ist der Vollständigkeit halber überblicksmäßig zusammengefasst.

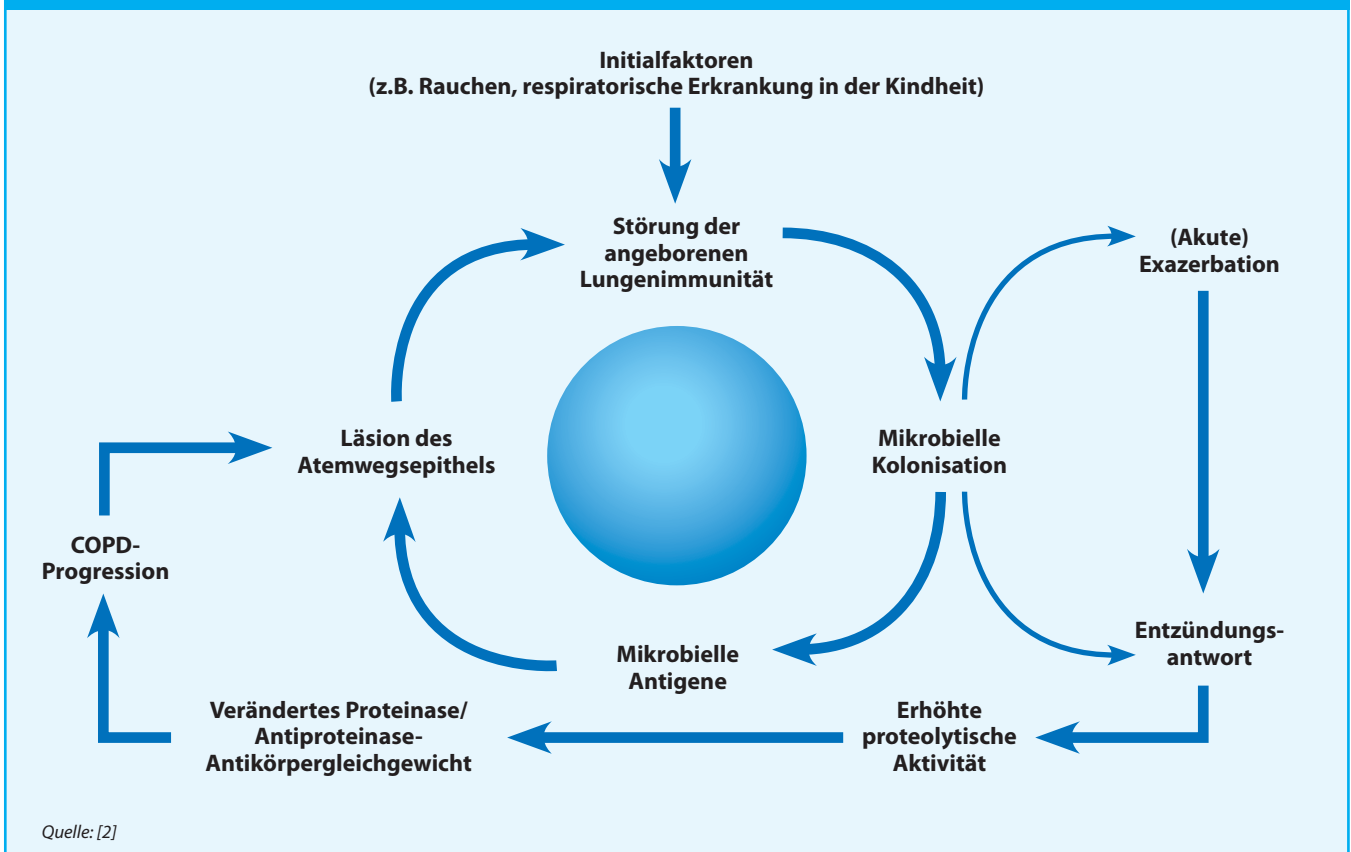
### 5.1 Nicht antibiotische Therapie

Die wesentlichen Komponenten der medikamentösen, nicht antibiotischen Therapie von E-COPD sind Beta-2-Mimetika, Anticholinergika und Kortikosteroide.

Inhalative Betamimetika stehen als kurz wirksame (Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin – Wirkdauer 4–6h) oder lang wirksame Substanzen (Salmeterol, Formoterol – Wirkdauer 12h) zur Verfügung. Bei E-COPD haben vor allem die kurz wirksamen Substanzen mit ihrer schnell einsetzenden Wirkung große Bedeutung.

Als inhalative Anticholinergika stehen das kurz (3–4h) wirksame Ipratropiumbromid sowie das lang (24h) wirksame

**Abb. 3: Der Circulus vitiosus bei der COPD**





Tiotropium zur Verfügung. Tiotropium reduziert im Vergleich mit Placebo nicht die Geschwindigkeit des FEV<sub>1</sub>-Verlusts [42], sehr wohl allerdings das Exazerbationsrisiko [43].

An Kortikosteroiden stehen zur inhalativen Anwendung Fluticason, Beclometason und Budesonid zur Verfügung, zur systemischen Anwendung Prednisolon.

Während Methylxanthine wie Theophyllin in der Therapie der stabilen COPD durchaus einen Platz haben, sind sie für die Behandlung der E-COPD nicht indiziert.

Bei E-COPD ist eine ausreichende Oxygenierung anzustreben. Kann diese durch nicht invasive Verfahren (Sauerstoffgabe, nicht invasive Beatmung) nicht erreicht werden oder liegt eine Hyperkapnie mit Bewusstseinstörungen und Azidosen vor, besteht eine Indikation zur mechanischen Beatmung [33].

Auch die Therapie mit Mukolytika bei E-COPD kann aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht generell empfohlen werden.

Eine Reduktion der Exazerbationsrate findet sich in einer Subgruppe von Patienten ohne inhalative Kortikoide [44].

Als chirurgische Option zur Therapie des Emphysems kommt die Volumsreduktions-Operation in Frage.

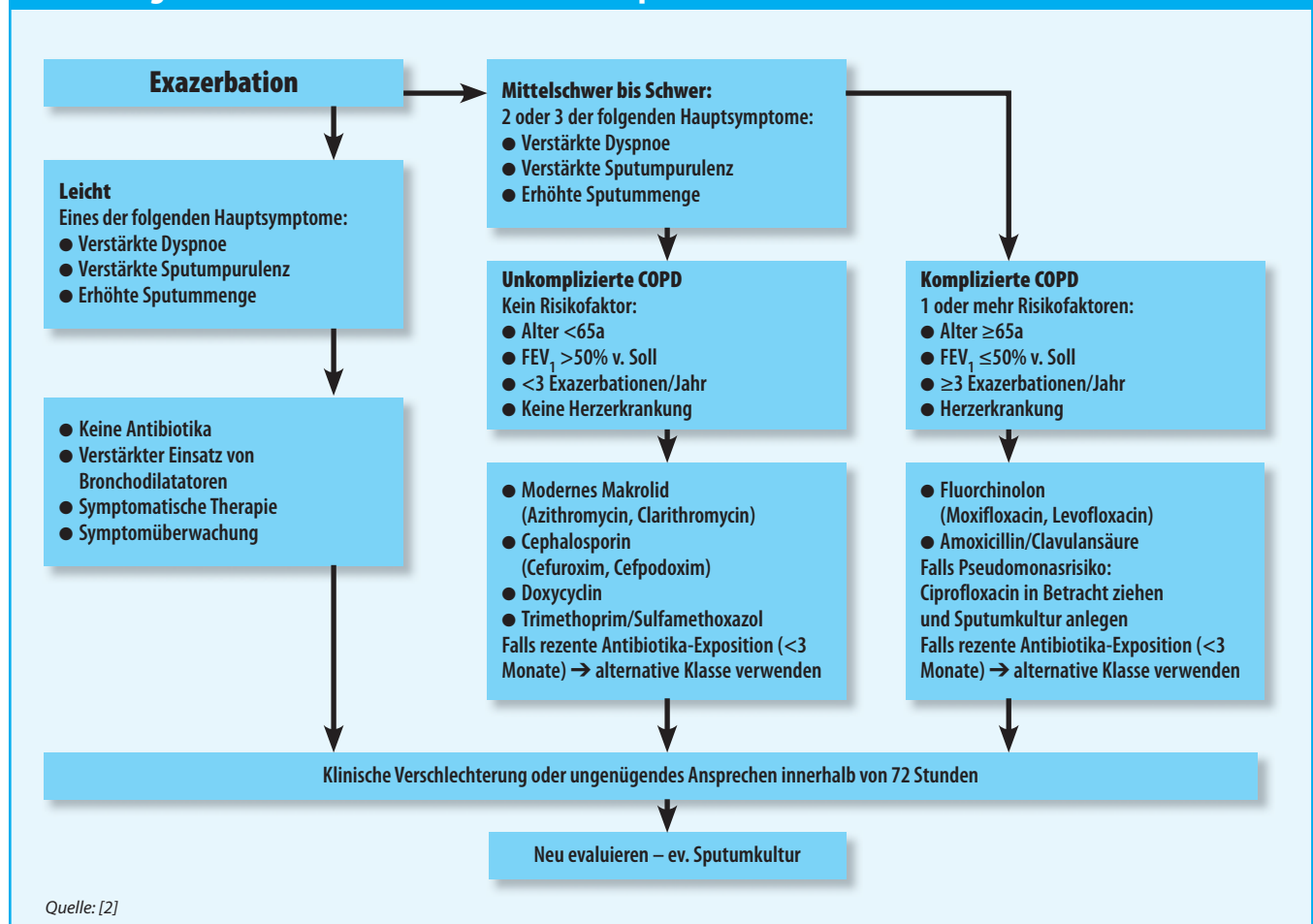
Als Begleittherapien sind die Raucherentwöhnung, kontrolliertes körperliches Training, Atemgymnastik, ev. Refluxbehandlung sowie unter Umständen autogenes Training und Akupunktur zu nennen.

## 5.2 Antibiotikatherapie

Die Circulus-vitiosus-Hypothese [2] besagt, dass, sobald es zu einer Infektion – vor allem mit H. influenzae oder P. aeruginosa – der unteren Atemwege gekommen ist, eine chronische sich perpetuierende Infektion entsteht (Abb. 3).

Studien haben gezeigt, dass bei E-COPD in bis zu 67% der Fälle falsche Antibiotikaverschreibungen – sowohl hinsichtlich der Präparatauswahl als auch hinsichtlich der (meist zu

**Abb. 4: Algorithmus der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit akuter Exazerbation der COPD**



niedrigen) Dosierung – erfolgen [45]. Dies führt logischerweise zu zwei Konsequenzen: mangelndem Therapieerfolg und hohen Kosten. Nach den geltenden Leitlinien sind Indikationen für eine antimikrobielle Therapie einer E-COPD:

- das Vorliegen der drei folgenden Symptome: Atemnot, erhöhtes Sputumvolumen und Zeichen von Purulenz,
- das Vorliegen von purulentem Sputum und einem weiteren Kardinalsymptom,
- schwere Exazerbation mit der Notwendigkeit für mechanische Beatmung [1].

Allerdings ist eine antimikrobielle Therapie natürlich auch in der Gesamtsicht der individuellen Risikosituation des Patienten zu sehen. Wesentliche Risikofaktoren bei E-COPD stellen Alter über 65 Jahren, FEV<sub>1</sub> unter 50%, jährliche Exazerbationsfrequenz ≥3 sowie kardiale Komorbiditäten dar. Auch auf diese Faktoren sollte bei der Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der E-COPD Bedacht genommen werden.

Unabhängig von der Wahl des Antibiotikums reduziert eine antibiotische Therapie im Vergleich zu Placebo die Mortalität bei E-COPD um bis zu 77%, die Rate des Therapieversagens um bis zu 53% und die Sputumpurulenz um bis zu 44% [46] (Abb. 4).

Die Auswahl des Antibiotikums für den individuellen Patienten muss nicht nur eine Aktivität gegen den Haupterreger *H. influenzae* sicherstellen, sondern bei der peroralen Therapie auch eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit berücksichtigen. Die Diskussion, inwieweit das Ausmaß der bakteriellen Eradikation für die Dauer des exazerbationsfreien Intervalls eine Rolle spielt, spiegelt sich in den einzelnen Studien wider. Generell sind die zahlreichen Studien zur antimikrobiellen Therapie der akuten Exazerbation einer COPD sowohl im Studiendesign als auch in der Studienqualität sehr unterschiedlich.

### 5.2.1 Makrolide

Die Klasse der Makrolide (Hauptvertreter Azithro-, Clarithro-, Josa- und Roxithromycin) sind primär bakteriostatisch wirksame Antibiotika. Das Wirkspektrum umfasst die COPD-Keime Pneumokokken, *Moraxella catarrhalis* und Staphylokokken. Eine geringere antimikrobielle Wirkung besteht gegen *Haemophilus influenzae*, keine Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

In einer rezenten kanadischen Studie werden bei 159 COPD-Patienten mit einer FEV<sub>1</sub>/FVC-Ratio <70% 2 x 500mg Clarithromycin mit 2 x 100mg Doxycyclin verglichen. Die Outcome-Daten nach 30 Tagen ergaben für die Makrolid-Gruppe im

Vergleich zu Doxycyclin eine höhere Rate an Rezidiven (32,4% vs. 18,8%) sowie mehr Hospitalisierungen (17,6% vs. 3,8%) [47].

Zwei wesentliche Keime des E-COPD-Erregerspektrums – *H. influenzae* und *P. aeruginosa* – werden von Makroliden nicht bzw. nur unzureichend erfasst. Dies ist gerade für Exazerbationen in fortgeschrittenen COPD-Krankheitsstadien ein Nachteil.

Aus pharmakologischer Sicht bestehen zwischen den einzelnen Makroliden einige Unterschiede: Verschiedene Makrolide werden unterschiedlich gut resorbiert (Tab. 3; Dosierungen s. Tab. 4), bei eingeschränkter Nierenfunktion muss lediglich bei Clarithromycin die Dosierung angepasst werden. Bei allen Makroliden können Interaktionen mit Digoxin-Präparaten auftreten, jene mit Statinen sind verstärkt bei Clarithromycin anzutreffen (Tab. 3 & 4).

Allerdings weisen Makrolide auch gewisse pleiotrope, nicht antimikrobielle Effekte auf, von denen einige auch für den Respirationstrakt bedeutsam sind: immunmodulatorische Wirkungen, Verbesserung des mukoziliären Transports, Reduktion der Becherzellesekretion, Senkung der Bronchokonstriktion [48].

**Tab. 3: Bioverfügbarkeit oraler Antibiotika**

Betalaktame		Chinolone	
Cefalexin	90%	Levofloxacin	95%
Amoxicillin	80%	Moxifloxacin	90%
Cefuroxim	50%	Ciprofloxacin	80%
Cefixim	40%		
Ampicillin	30%		
Penicillin V	30%		
		Diverse Antibiotika	
Makrolide		Clindamycin	80%
Roxithromycin	70%	Cotrimoxazol	95%
Josamycin	60%	Doxycyclin	95%
Telithromycin	57%	Fusidinsäure	80%
Clarithromycin	55%	Linezolid	100%
Azithromycin	38%	Rifampicin	95%
Erythromycin	20%	Trimethoprim	95%

Quelle: Literaturangaben

**Tab. 4: Dosierung von Makroliden**

Substanz	Dosierung
Clarithromycin	(1)–2 x 500mg oral; 2 x 500mg i.v.
Roxithromycin	(1)–2 x 300mg oral
Azithromycin	500mg oral durch 3 Tage oder einmalig 1,5 g i.v.
Josamycin	3 x 500–750mg oral

Quelle: Fachinformation

Zusammenfassend sind Makrolide in der Indikation der nicht spitalspflichtigen E-COPD mikrobiologisch als grenzwertig, jedoch klinisch als oft, jedoch nicht immer wirksam zu bezeichnen. Bei schweren Verlaufsformen, die zu einer Aufnahme im Krankenhaus führen, sind Makrolide nicht erste Wahl (fehlende Studien und schwache mikrobiologische Empfindlichkeit).

### 5.2.2 Betalaktame

Aufgrund der Zusammenschau von Wirkspektrum, Nebenwirkungen (v.a. auch im Vergleich zu Makroliden und Chinolonen) und klinischem Risikoprofil im Hinblick auf Komorbiditäten bei der doch überwiegend älteren und/oder multimorbiden Patientenklientel sind Betalaktame nach wie vor als die wichtigste Antibiotikagruppe in der Therapie der E-COPD zu bezeichnen.

Amoxicillin erzielt hohe Serum- und Gewebsspiegel und hat die höchste Aktivität gegen Pneumokokken, nicht jedoch gegen Betalaktamase-bildenden Haemophilus influenzae. Die Verwendung einer Kombination eines Aminopenicillins mit einem Betalaktamasehemmer erweitert das Spektrum auf Moraxella-catarhalis- und Klebsiella-pneumoniae-Stämme sowie Betalaktamase-bildenden Haemophilus influenzae.

Orale Cephalosporine sind hinsichtlich erreichbarer Plasma- und Gewebsspiegel in Relation zur MHK dem Amoxicillin unterlegen. Aufgrund ihres Wirkspektrums kommen lediglich orale Cephalosporine der Gruppe II und III für die Therapie der E-COPD in Frage, da Cephalosporine der Gruppe I

(z.B. Cefalexin, Cefaclor) nur eine geringe Wirksamkeit gegen Haemophilus influenzae haben. Orale Cephalosporine der Gruppe III (z.B. Cefpodoximproxetil, Cefixim) zeigen zwar eine bessere Wirkung gegen Haemophilus, Moraxellen und Klebsiellen, jedoch keine ausreichende Wirkung gegen grampositive Erreger, wie z.B. Staphylokokken; gegen Pneumokokken weisen Substanzen dieser Gruppe eine uneinheitliche Wirkung auf. Allen

oralen Cephalosporinen mit Ausnahme von Cefalexin ist eine unzureichende orale Bioverfügbarkeit zu eigen. Zu den parenteralen Cephalosporinen gehören z.B. Cefuroxim (Gruppe II), Ceftriaxon (Gruppe IIIa – keine Pseudomonas-wirkung) und Cefepim bzw. Cefpirom (gute Aktivität sowohl gegen grampositive Keime als auch gegen Pseudomonas aeruginosa) sowie Ceftazidim (Gruppe IIIb; wirksam gegen Pseudomonas, jedoch nicht gegen Pneumokokken). Pseudomonas-wirksame Betalaktame sind neben den Cephalosporinen IIIb/IV (jeweils 3 x 2g) auch Piperacillin/Tazobactam (3 x 4,5g) sowie die Carbapeneme der Gruppe I (Doripenem [3 x 500mg], Imipenem/Cilastatin und Meropenem [jeweils 3 x 1g]).

Betalaktamantibiotika sind im Wesentlichen gut verträgliche Antiinfektiva. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind neben einer selten auftretenden allergischen Reaktion die nicht un-

**Tab. 5: Therapie von E-COPD mit Betalaktamen**

Stadium	Substanz	Dosierung	Therapiedauer
FEV <sub>1</sub> 80–50%	Amoxicillin	2 x 1g p.o.	5–7 Tage
FEV <sub>1</sub> < 50%	Amoxicillin/ Clavulansäure	2–3 x 1g p.o. oder 3 x 2,2g i.v.	5–7 Tage
	Ceftriaxon	1 x 2–4 g i.v.	
Risiko für Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/ Tazobactam	3 x 4,5g i.v.	7–10 Tage
	Cefepim/Cefpirom	2 x 2g i.v.	
	Doripenem*	3 x 0,5g/4h Infusion	
	Imipenem/ Meropenem	3 x 1g i.v.	

\*) Doripenem ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Die derzeitigen klinischen Erfahrungen reichen nicht aus, um bei Pseudomonas-bedingter E-COPD eine Doripenem-Therapie zu empfehlen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das jedoch ev. sinnvoll sein.

Quelle: G. Seiberl

bedeutende Hepatotoxizität der Clavulansäure. Mit Ausnahme von Ceftriaxon muss bei den meisten Betalaktamen die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden. Eine stadienangepasste Therapieempfehlung gibt Tabelle 5.

Eine 2007 publizierte Studie fasste die Erfolgsrate der einzelnen antimikrobiellen Therapieregime zusammen (Abb. 5), wobei sich bei leichten bis mittelschweren E-COPD auch unter Placebo eine Heilungsrate zwischen 59,5 bis 73,6% zeigte. Während in leichten bis mittelschweren Fällen Amoxicillin/Clavulansäure eine ausreichende Wirkung hat, trifft dies bei schweren E-COPD-Fällen nicht mehr zu (Abb. 5).

### 5.2.3 Chinolone

Während Chinolone in der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie keine Mittel der ersten Wahl darstellen, bietet sich bei der E-COPD ein komplett anderes Bild. Im Gegensatz zu den Makroliden und Betalaktamen haben die Chinolone eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit sowie eine

exzellente Gewebepenetration. Von den prinzipiell verfügbaren Chinolonen werden in Österreich im Wesentlichen drei – Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin – verwendet. Alle drei Chinolone sind gegen *H. influenzae* und *Moraxella catarrhalis* sehr gut wirksam, Unterschiede bestehen in der Aktivität gegen Pneumokokken und Pseudomonaden. Basierend auf den MHK-Werten hat Ciprofloxacin gegen Pneumokokken eine schlechte, Levofloxacin (Dosierung 1 x 750mg – 2 x 500mg) eine gute und Moxifloxacin (Dosierung 1x400mg) eine ausgezeichnete Aktivität. Hingegen sind bei einer Infektion mit *P. aeruginosa* alle Chinolone nicht Mittel der ersten Wahl. Zum Einsatz kommen Ciprofloxacin (Dosierung 2 x 500mg – 2 x 750 mg) oder Levofloxacin, welches hierbei höhere MHK-Werte aufweist [50].

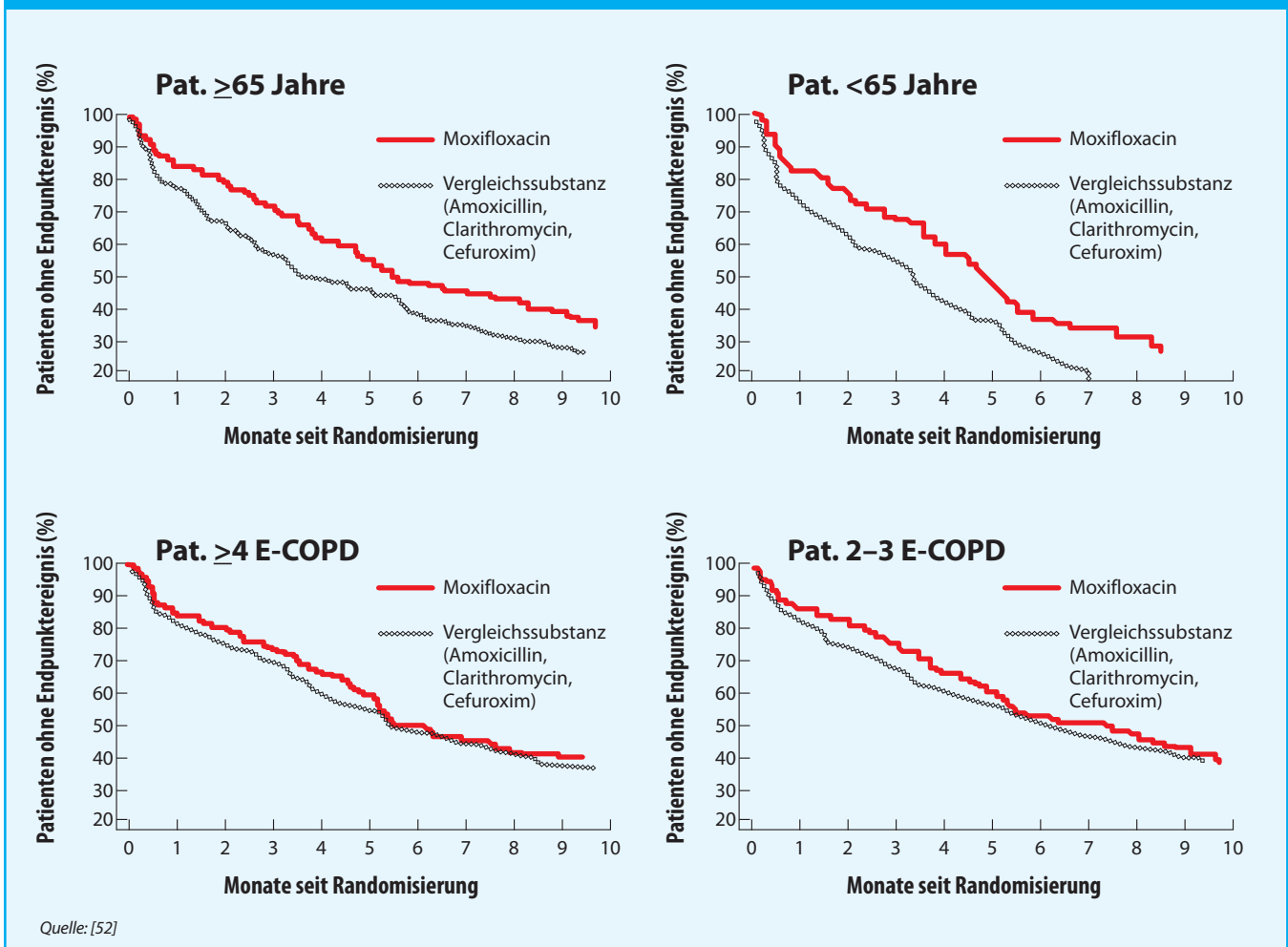
In zahlreichen Studien wurden in den letzten Jahren Chinolone mit Makroliden und/oder Betalaktamen verglichen, woraus sich ein besseres Abschneiden der Chinolone ergab (Abb. 6). Die Ergebnisse der einzelnen Studien fasst eine 2007 publizierte Metaanalyse [51], über Levo- und Moxifloxacin,

**Abb. 5: Therapieerfolg bei E-COPD im Vergleich**

Leicht – Mittelschwer	Heilungsraten (%)		Schwer	Heilungsraten (%)	
	Klinisch diagnostizierte E-COPD	Bakteriologisch diagnostizierte E-COPD		Klinisch diagnostizierte E-COPD	Bakteriologisch diagnostizierte E-COPD
Levofloxacin 500mg/24h	90,5	97,0	Levofloxacin 500mg/24h	88,1	89,4
Moxifloxacin 400mg/24h	90,0	96,1	Ciprofloxacin 750mg/12h	87,4	88,3
Ciprofloxacin 750mg/12h	89,5	95,0	Moxifloxacin 400mg/24h	84,4	84,1
Amoxicillin/Clavulansäure 2.000/125mg/12h	89,2	94,2	Amoxicillin/Clavulansäure 2.000/125mg/12h	80,3	78,4
Amoxicillin/Clavulansäure 875/125mg/8h	88,9	93,6	Amoxicillin/Clavulansäure 875/125mg/8h	79,3	77,1
Telithromycin 800mg/24h	85,7	86,4	Telithromycin 800mg/24h	76,0	72,5
Cefuroximaxetil 500mg/12h	85,4	85,7	Cefuroximaxetil 500mg/12h	71,0	65,6
Amoxicillin 500mg/8h	82,7	79,9	Amoxicillin 500mg/8h	69,2	63,0
Clarithromycin 500mg/12h	81,3	76,7	Clarithromycin 500mg/12h	55,6	44,2
Erythromycin 500mg/6h	81,3	76,6	Erythromycin 500mg/6h	55,5	44,1
Azithromycin 500mg/24h	81,1	76,2	Azithromycin 500mg/24h	55,5	44,0
Cefaclor 250–500mg/8h	79,1	71,8	Cefaclor 250mg/8h	51,8	38,9
Placebo	73,6	59,5	Placebo	45,5	30,2

Quelle: [49]

**Abb. 6: Moxifloxacin vs. Betalaktam oder Makrolid**



Azithro- und Clarithromycin und Amoxicillin/Clavulansäure in der Therapie von E-COPD zusammen. Es zeigte sich zwar eine klinische Gleichwertigkeit aller Substanzen, wobei jedoch die Chinolone zu besseren mikrobiologischen Ergebnissen und einer niedrigeren Rezidivrate in den ersten 26 Wochen nach Therapie führten (Abb. 6).

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Chinolone sind gastrointestinale Störungen, im höheren Alter verstärkt auftretende ZNS-Nebenwirkungen (Verwirrtheit), QT-Verlängerung wie bei Makroliden bzw. eine selten auftretende Hepatotoxizität, die jedoch seltener als bei Makroliden und viel seltener als bei Clavulansäure auftritt.

Generell liegt der Indikationsbereich für Chinolone bei E-COPD vor allem bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien, bei denen Risikofaktoren vorliegen und das Pseudomonas-Risiko höher ist.

### 5.2.4 Therapiedauer

Ein Vergleich von sieben randomisierten kontrollierten Studien mit Chinolonen, Makroliden oder Betalaktamen zeigte keine Unterlegenheit einer Therapiedauer von fünf Tagen gegenüber sieben bis zehn Tagen, jedoch mehr Nebenwirkungen bei längerer Behandlungsdauer [53].

## 6. Prävention

### 6.1 Allgemeinmaßnahmen

In der Prävention von E-COPD sind allgemeine von spezifischen Maßnahmen zu unterscheiden. Die zweifellos wichtigste Allgemeinmaßnahme ist ein Rauchstopp, der unbedingt anzustreben ist. Es stehen dafür heute eine Palette von Maßnahmen zur Verfügung – von der psychologischen und allgemeinmedizinischen Unterstützung über die Nikotinersatztherapie, die spezifisch-medikamentöse Therapie bis



hin zur Psychotherapie. Aber auch richtige Ernährung (Vermeiden von Gewichtsverlust), regelmäßige Bewegung (Erhaltung der Muskelmasse) und ein insgesamt gesunder Lebensstil sind zweifellos präventive Maßnahmen, die das Wohlbefinden und die Lebensqualität steigern, selbst wenn ein spezifischer Effekt dieser Maßnahmen auf die Exazerbationsfrequenz nicht zweifelsfrei nachgewiesen ist. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die genaue Aufklärung von Patienten; sie sollte Informationen über die Erkrankung, das Wesen und Erkennen von Exazerbationen, die laufende Therapie und mögliche Notfallmaßnahmen vermitteln.

### 6.2 Impfungen

Sowohl die jährliche Influenza-Impfung als auch die fünf- bis zehnjährliche Impfung gegen Pneumokokken (Empfehlung des Obersten Sanitätsrates: [http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/4/0/CH0780/CMS1038913010412/impfplan\\_2009\\_final.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/4/0/CH0780/CMS1038913010412/impfplan_2009_final.pdf)) sind allen COPD-Patienten dringend anzuraten.

### 6.3. Antibiotikaprophylaxe

Im Gegensatz zur Therapie von Exazerbationen ist die Verabreichung von Antibiotika als prophylaktische Maßnahme nicht indiziert.

## 7. Zusammenfassung

Das zu erwartende Keimspektrum hängt eng mit der Lungenfunktion des Patienten zusammen. H. influenzae ist sowohl in der stabilen als auch in der Exazerbationsphase der Haupterreger. Beta-2-Mimetika, Anticholinergika und

Kortikosteroide zählen stadienabhängig zu den Eckpfeilern der nicht antimikrobiellen COPD-Therapie.

Betalaktame, moderne Chinolone für den Respirationstrakt sowie Makrolide sind die antimikrobiellen Standardtherapeutika bei Auftreten von akuten Exazerbationen. Makrolide haben das Problem der geringen (in vitro) Aktivität gegen Haemophilus influenzae und der zunehmenden Pneumokokkenresistenz sowie ihrer bis auf wenige Ausnahmen schlechten Bioverfügbarkeit. In vielen rezenten Studien schneiden Makrolide gegenüber Chinolonen schlechter ab. Bei oralen Betalaktamen ist – bei leichten Exazerbationsfällen – keine Kombination eines Aminopenicillins mit einem Betalaktamase-Inhibitor notwendig. Die meisten oralen Cephalosporine werden unzureichend resorbiert, jene der ersten Generation sind nicht ausreichend aktiv gegen Haemophilus influenzae. Betalaktame sind gut verträgliche Antibiotika, die Hepatotoxizität der Clavulansäure muss jedoch beachtet werden. Als Alternative zu Amoxicillin/Clavulansäure bietet sich in ausreichend hoher Dosierung Sultamicillin als Alternative an. Alle Chinolone weisen eine exzellente Bioverfügbarkeit auf. Die modernen Chinolone für den Respirationstrakt sind sowohl gegen die gramnegativen E-COPD-Keime als auch gegen Pneumokokken (Moxifloxacin > Levofloxacin) gut bis ausgezeichnet antimikrobiell aktiv und zeigen in den rezentesten Vergleichsstudien trotz aller Imponderabilien dieser Studien die besten Langzeitergebnisse. Mit Ciprofloxacin steht zwar die aktivste orale Pseudomonas-Therapie zur Verfügung, jedoch ist die Pneumokokkenaktivität unzureichend. Bei mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen und bei Unverträglichkeit (Penicillinallergie) sind die modernen Chinolone heute die Antibiotikaklasse der Wahl. ■

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Österreichische Ärztekammer, Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr; Mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz: Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch; Co-Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer; Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Dr. Christian Euler, Dr. Rainer Gatringer, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Kneussl, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Dr. Delia Rossmann, OA Dr. Gertrude Seiberl, Univ.-Doz. Dr. Leopold Stiebelhner, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Dr. Christoph Wildner; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; **Titelbild:** mauritius images; **Auflage:** 18.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH.

## Literatur

1. Keine Autoren angegeben: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Update. 2008;(www.goldcopd.com)
2. Sethi S und Murphy TF: Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(22):2355-2365
3. Keine Autoren angegeben: American Thoracic Society. A statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762
4. Rennard SI: COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998;113(4 Suppl):235S-241S
5. Vlahovic G et al.: Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):2086-2092
6. Murray CJ und Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-1504
7. Schirrhofer L et al.: COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131(1):29-36
8. Firlei N et al.: [The prevalence of COPD in Austria--the expected change over the next decade]. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119(17-18):513-518
9. Mannino DM et al.: Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100(1):115-122
10. Seneff MG et al.: Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274(23):1852-1857
11. Dewan NA et al.: Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117(3):662-671
12. Murata GH et al.: A multivariate model for predicting hospital admissions for patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152(1):82-86
13. Adams SG et al.: Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(5):1345-1352
14. Nurmagambetov T et al.: What is the cost to employers of direct medical care for chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2006;3(4):203-209
15. Rosell A et al.: Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):891-897
16. Ewig S und Schaberg T: [A new concept for the treatment of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Pneumologie* 2006;60(5):295-304
17. Eller J et al.: Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113(6):1542-1548
18. Lode H et al.: A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007;35(3):143-149
19. Monso E et al.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-1320
20. Pela R et al.: Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262-267
21. Sethi S et al.: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-471
22. Sethi S et al.: Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4):356-361
23. Murphy TF et al.: *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(8):853-860
24. Murphy TF et al.: *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-199
25. Murphy TF et al.: *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 2007;195(1):81-89
26. Chin CL et al.: *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):85-91
27. Papi A et al.: Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-1121
28. Wilkinson TM et al.: Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;129(2):317-324
29. Morris A et al.: Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):408-413
30. Hoban D und Felmingham D: The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50 Suppl S1:49-59
31. Tristram S et al.: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(2):368-389
32. Feikin DR et al.: Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90(2):223-229
33. Rennard S: Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate 2008;16.3
34. Rennard S et al.: Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20(4):799-805
35. Celli BR et al.: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012
36. Fletcher C und Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645-1648
37. Wedzicha JA und Seemungal TA: COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370(9589):786-796
38. White AJ et al.: Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680-685
39. Bandi V et al.: Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(11):2114-2119
40. Avadhanula V et al.: Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol* 2006;80(4):1629-1636
41. Sajjan US et al.: *H. influenzae* potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J* 2006;20(12):2121-2123
42. Tashkin DP et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-1554
43. Griffin J et al.: Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim Care Respir J* 2008;17(2):104-110
44. Decramer M et al.: Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-1560
45. Tobia CC et al.: Appropriateness of antibiotic prescribing in veterans with community-acquired pneumonia, sinusitis, or acute exacerbations of chronic bronchitis: a cross-sectional study. *Clin Ther* 2008;30(6):1135-1144
46. Ram FS et al.: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403
47. Rowe BH et al.: Antibiotic selection reduces relapse following emergency department discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. CAEP/ACMU-Kongress. 2007. Plenary Presentation, #48.
48. Gotfried MH: Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest* 2004;125(2 Suppl):52S-60S; quiz 60S-61S
49. Canut A et al.: What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(3):605-612
50. Thalhammer F et al.: Expertenstatement: Ambulant erworbene Pneumonie (CAP). *Österr Ärztezeitung* 2008;April(Supplementum)
51. Siempos, II et al.: Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007;29(6):1127-1137
52. Wilson R et al.: Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006;61(4):337-342
53. Falagas ME et al.: Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):442-450

