

Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Teil 2: Sauerstofftherapie, nicht-pharmakologische Therapie und Prophylaxe

Zusammenfassung: Die Sauerstofftherapie ist bei akuten Verschlechterungen (Exazerbationen) der COPD und als Langzeittherapie bei bestehender Hypoxämie – ein nachgewiesener Therapieeffekt vorausgesetzt – indiziert. Bei richtiger Indikation senkt die Langzeit-Sauerstofftherapie die Letalität. Patienten mit respiratorischer Insuffizienz können nicht-invasiv (d.h. über spezielle Masken) oder invasiv (nach trachealer Intubation) beatmet werden. Die operativen Verfahren (Volumenresektions-Operation, Lungentransplantation) bleiben ausgewählten Patienten mit Lungenemphysem vorbehalten. Die pneumologische Rehabilitation ist mittlerweile in die Behandlungsstrategie bei COPD-Patienten integriert. Bei Rauchern führt eine dauerhafte Entwöhnung zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion des progredienten Verlusts der Lungenfunktion. N-Acetylcystein verringert die Zahl der Exazerbationen. Impfungen (gegen Influenza, Pneumokokken) reduzieren die Morbidität der Patienten mit COPD. (Thema eines Vortrags vor der Berliner Medizinischen Gesellschaft im Oktober 2002).

Einleitung: Die Pharmakotherapie der COPD wurde im Teil 1 (s. [AMB 2003, 37, 9](#)) ausführlich besprochen. In diesem Teil 2 werden die Langzeit-Sauerstofftherapie, palliative sowie nicht-pharmakologische therapeutische Maßnahmen und die Prophylaxe dargestellt.

Sauerstofftherapie: Die Indikation für eine Sauerstofftherapie ergibt sich bei einer Hypoxämie, die sich nach adäquater Pharmakotherapie nicht bessert. Ein Therapieerfolg wird beim Erreichen eines $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ (7,98 kPa) oder bei einer Sauerstoffsättigung $> 90\%$ angenommen (1, 2) Eine weitere Steigerung des PaO_2 ist wegen des Verlaufs der Sauerstoff-Bindungskurve nicht sinnvoll. Es muß zwischen der im Notfall notwendigen Sauerstofftherapie und der Langzeit-Sauerstofftherapie bei Patienten in stabiler Erkrankungsphase unterschieden werden.

Sauerstofftherapie bei Exazerbation der COPD: Die Hypoxie macht neben der Pharmakotherapie und Allgemeinmaßnahmen eine Sauerstofftherapie erforderlich. Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

O_2 -Applikation bei $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (7,98 kPa) und $\text{pH} \geq 7,35$; Kontrolle der Blutgase 20 Minuten und 3 Stunden nach Therapiebeginn zum Ausschluß einer Hyperkapnie. Zielwert unter O_2 -Applikation: $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ (7,98 kPa). Falls $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (7,98 kPa) und $\text{pH} < 7,35$ ($< 7,26$ nach 4): Indikation vorzugsweise für nicht-invasive Beatmung oder Intubation und maschinelle Beatmung (s.u.). Ein pH -Abfall und/oder ein PaCO_2 -Anstieg ist eine Indikation zur Beatmungstherapie und mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (3).

Langzeit-Sauerstofftherapie: Pulmonale Erkrankungen mit Hypoxämie verschlechtern die "Lebensqualität", vermindern die Leistungsfähigkeit und erhöhen Morbidität und Letalität. Ziel der Langzeit-Sauerstofftherapie ist es, diese vier Parameter zu verbessern. Die Langzeit-Sauerstofftherapie ist die einzige Therapieform bei COPD, bei der unter den u.g. Voraussetzungen (Patientenselektion, Anwendungsdauer) eine Lebensverlängerung gesichert ist (Evidenzgrad A). Eine Indikation für eine Langzeit-Sauerstofftherapie liegt vor:

- Wenn unter Ruhebedingungen bei behandelten Patienten in einer stabilen Erkrankungsphase eine chronische Hypoxämie, d.h. mindestens dreimal innerhalb von ca. 4 Wochen ein PaO_2 55 mmHg (7,3 kPa), nachgewiesen wurde (Evidenzgrad A). In zwei kontrollierten Studien führte die Langzeit- O_2 -Gabe unter den genannten Voraussetzungen, bei einer Therapiedauer von ≥ 15 bzw. ≥ 16 Stunden/d zu einer Abnahme der Letalität (4).

- Ferner besteht eine Indikation bei PaO_2 -Werten zwischen 56-60 mmHg (7,3-8 kPa), wenn gleichzeitig eine sekundäre Polyglobulie und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz vorliegt (2, 5). Allerdings ist eine Abnahme der Letalität bei COPD-Patienten mit PaO_2 -Werten > 55 mmHg (7,3 kPa), auch bei Polyglobulie und/oder Cor pulmonale, durch diese Therapie nicht eindeutig belegt (s. Tab. 1).

Sauerstoffsysteme: Folgende Sauerstoffsysteme stehen zur Verfügung:

Sauerstoffkonzentratoren: Es handelt sich um stationäre, elektrisch betriebene Kompressoren. Nachteile: höhere Stromkosten für den Patienten; nur für weitgehend an die Wohnung gebundene Patienten geeignet. Vorteil: kostengünstigste Variante für die Krankenkassen.

Flüssigsauerstoffsysteme: Sie bestehen aus einem Standgerät (Sauerstofftank), über das sich eine portable Einheit befüllen läßt. Vorteil: hohe Flexibilität für den Patienten, hohe O_2 -Flußraten möglich. Nachteil: hohe Betriebskosten durch die Notwendigkeit des Nachfüllens.

Sauerstoffflaschen: Durch niedrige Kapazität nicht für den häuslichen Gebrauch geeignet. Kleine Flaschen sind als mobile Einheiten zur kurzfristigen Anwendung in Belastungssituationen geeignet.

Bei entsprechender Indikation soll, basierend auf den Ergebnissen der MRC- und NOTT-Studien, die tägliche Anwendungsdauer nicht unter 16 Stunden/d liegen (4). Zur Sicherstellung einer akkuraten FiO_2 ist die Verwendung von Nasensonden, Nasen-Rachen-Sonden, Gesichtsmasken oder der sog. Venturi-Maske möglich. Die Wahl richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten (Tolerieren des Applikationssystems, anatomische Verhältnisse). Voraussetzung für die Sauerstofftherapie ist neben der Möglichkeit, den PaO_2 auf ≥ 60 mmHg zu steigern, daß der PaCO_2 nicht klinisch bedeutsam ansteigt (Müdigkeit und/oder Somnolenz) und daß der Patient eine gute Compliance hat.

Palliativtherapie bei Luftnot (27, 28): Hyperventilation, Dyspnoe und Angst sind neurophysiologisch verwandte Symptome. Angst und Panikattacken sind mit Hyperventilation verbunden, und Luftnot führt zu Angst und Verzweiflung. Daher sind Anxiolytika im Finalstadium der COPD sicher angezeigt. Bei dieser Gelegenheit sollte mit dem Patienten und seiner Familie auch die Prognose besprochen

werden, um eine Basis zu haben für die weitere Therapieplanung. Es empfiehlt sich, die Vorstellungen und Wünsche des Patienten zu dokumentieren, etwa in Form einer Vorsorgevollmacht. Das entlastet Krankenhausärzte bei ihren Therapieentscheidungen im Notfall. Hier gibt es große Informationsdefizite. Die Patienten haben keine Chance, an der Planung ihres durch Krankheit bestimmten Lebens teilzunehmen, wenn sie nicht wissen, was auf sie zukommt. Es ist zu bedenken, daß die Prognose der COPD nach der ersten Dekompensation so schlecht ist wie bei einer Neoplasie.

Atemnot und Angst müssen daher fürsorglich, palliativ, behandelt werden. Folgende Medikamentengruppen kommen in Frage: Morphin und seine Derivate eignen sich gut zur Behandlung von Angst und Luftnot (Morphin 5-10 mg oder Codein 30-60 mg mehrfach am Tag). Schon am ersten Tag muß bei dieser Therapie die Prophylaxe der Obstipation beginnen. Benzodiazepine eignen sich wegen ihrer atemdepressorischen Wirkung weniger. Antidepressiva haben diese Nebenwirkung nicht und eignen sich daher zur Therapie der Angst auch in dieser Situation. Sowohl Imipramin (100-300 mg/d; Tofranil u.a.) als auch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Sertralin 25-200 mg/d; Gladem, Zolof) als auch Buspiron (15-60 mg/d; Anxut, Bespar, Busp) werden eingesetzt.

Beatmungsverfahren: Bei respiratorisch insuffizienten Patienten mit zunehmender Hyperkapnie und Einschränkung der Vigilanz, die sich unter Pharmakotherapie einschließlich O₂-Gaben nicht bessern, ist eine Beatmung erforderlich. Dabei wird die nicht-invasive Beatmung (NIPPV) von der trachealen Intubation mit Beatmung unterschieden.

Nicht-invasive Beatmung: Teilentlastende Beatmungsformen, die mit Nasen- oder Mund-Nasen-Masken am wachen Patienten durchgeführt werden, haben mehrere positive Effekte:

- Besserung der respiratorischen Azidose
- Senkung des PaCO₂ mit Abnahme der Atemnot in den ersten 2-4 Stunden nach Beginn der Therapie
- Verkürzung des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Vermeidung einer Intubation bei bis zu 80% der Patienten (6)

Die tägliche Beatmungsdauer – meist zwischen 8 und 14 Stunden – muß individuell je nach Symptomen, arteriellen Blutgaswerten und Inspirationsdrücken in darauf spezialisierten pneumologischen Zentren ermittelt werden. Ziel ist ein unter Spontanatmung nahezu normaler PaCO₂. Sinnvollerweise wird die Beatmungstherapie nachts durchgeführt. Probleme ergeben sich im praktischen Alltag dadurch, daß die Patienten die Beatmung initial schlecht akzeptieren (7). Teilentlastende Beatmungsformen haben den Nachteil, daß sie die Atemmuskulatur nur partiell entlasten; deshalb werden sie nur in leichteren Fällen angewendet.

Patienten mit häuslicher Beatmung wegen COPD haben, bedingt durch die Selektion Schwerkranker, eine insgesamt schlechte Prognose mit einer Fünf-Jahres-Letalität von etwa 50-60% (8). In Kombination mit der Langzeit-Sauerstofftherapie führt die NIPPV zu einer Besserung der arteriellen Blutgase am Tage, der Schlafeffizienz und der "Lebensqualität" (Evidenzgrad B; 9). Bisher fehlt allerdings der Beweis, daß die NIPPV bei hyperkapnischen COPD-Patienten die Letalität senkt (6).

Invasive Beatmung: Bei fortbestehender starker Dyspnoe mit progredienter Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), lebensbedrohlicher Störung des Säure-Basen-Haushalts (Azidose), zunehmender Einschränkung der Vigilanz und wenn die NIPPV nicht möglich ist oder nicht zum gewünschten Ergebnis führt, ist die tracheale Intubation und Beatmung erforderlich. Sie entlastet zwar die überlastete Atemmuskulatur, ist aber komplikationsreich durch:

- Ventilator-assoziierte Pneumonien (Beatmungspneumonie),
- Barotraumata/Volumentraumata,
- Verlängerung der notwendigen intensivmedizinischen Betreuung,
- erhöhte Letalität im Krankenhaus (17-30%),
- Entwöhnungsprobleme und Gefahr der Langzeitbeatmung (10)

Über möglichen Nutzen und mögliche Nachteile und Komplikationen der Beatmungsverfahren wird man den Patienten und seine Angehörigen sorgfältig informieren. Der Patient selbst muß die Behandlung gutheißen und wünschen. Das ist die unabdingbare Voraussetzung für eine richtige Indikation.(s.o. Palliativmaßnahmen).

Operative Verfahren: Lungenvolumen-Reduktions-Operation (LVR): Sie wird nur bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem durchgeführt. Dabei werden ca. 20-30% der stark emphysematös veränderten Lungenareale (unter Mißachtung der anatomischen Lungenlappen-Grenzen) reseziert mit dem Ziel, die Lungenüberblähung zu reduzieren, die Dyspnoe zu lindern und die Lungenfunktion zu bessern (11). Vor Abschluß laufender Studien zur Prüfung von Effektivität, Prognose und Kosten-Nutzen-Relation ist die LVR gegenwärtig noch als experimentelle palliative chirurgische Maßnahme anzusehen, zumal bei vielen Patienten im Verlauf von ca. 3 Jahren der ursprüngliche positive Effekt auf die Lungenfunktion wieder verloren geht (12).

Lungentransplantation: Als Ultima ratio kann Patienten mit schwerem Lungenemphysem noch die Lungentransplantation (LTx) angeboten werden. Die einseitige Transplantation kommt nur bei COPD-Patienten ohne Bronchiektasen in Betracht. Strenge Auswahlkriterien vorausgesetzt, kann durch die LTx die "Lebensqualität" und die körperliche Belastbarkeit gebessert, nicht jedoch die statistische Lebenserwartung verlängert werden. Die mittlere Drei-Jahres-Überlebensrate ist mit ca. 60% niedrig (13). Klassische Erkrankungen für die LTx sind weniger die COPD, sondern vielmehr die Zystische Fibrose (Mukoviszidose), die Lungenfibrose und das Alpha1-Antitrypsin-Mangel-Emphysem jeweils in den schweren Formen.

Rehabilitation: Die pulmonale Rehabilitation ist heute in alle Therapieempfehlungen für Patienten integriert, die sich trotz optimaler Pharmakotherapie klinisch und lungenfunktionell nicht oder nur unzureichend bessern. In Schulungsprogrammen wird der Therapieerfolg optimiert und die Compliance verbessert. Zudem stellen Rehabilitationsprogramme sicher, daß Patienten optimal auf operative Eingriffe vorbereitet werden bzw. daß nach einer Operation die Erholung beschleunigt und der Therapieerfolg zusätzlich verbessert und gesichert wird (14, 15). Neben einer Optimierung der

Pharmakotherapie sind weitere Inhalte der Rehabilitation (15, 16):

- körperliches Training (Sporttherapie),
- Patientenschulung,
- Physiotherapie,
- Ernährungsberatung und ggf. Therapie,
- soziale Betreuung,
- psychosoziale Diagnostik und Therapie.

Die in der Rehabilitation gesicherten positiven Effekte sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Prophylaxe: Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist die Reduktion inhalativer Noxen, speziell der Verzicht auf das Rauchen. Dies ist auch für die Reduktion inhalativer Noxen am Arbeitsplatz belegt (Evidenzgrad C). Darüber hinaus sollen Impfungen Exazerbationen durch Infekte verhindern helfen.

Tabakrauchentwöhnung: Die einzige Maßnahme, mit der die Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV₁-Abfall) aufzuhalten ist, besteht in der Abstinenz vom Zigarettenkonsum (Evidenzgrad A), der meist zur COPD-Erkrankung geführt hat. Die Entwöhnungsbehandlung ist schwierig, da Rückfälle häufig sind (ca. 80% im ersten Jahr). Es stehen multimodale Programme zur Raucherentwöhnung (Evidenzgrad A) mit Verhaltenstherapie, sozialer Unterstützung und Pharmakotherapie zur Verfügung (17). Die Entwöhnungstherapie ist die bei weitem wirksamste Therapie und Prophylaxe. Alle Ärzte müssen sich nachdrücklich um jeden einzelnen Patienten kümmern (z.B. Nikotinersatztherapie; 29) und gemeinsam energisch alle Bemühungen unterstützen, das gesellschaftliche Umfeld entsprechend zu beeinflussen (31). Bisher ist die öffentliche Resonanz auf die Forderungen der Ständesorganisationen erstaunlich gering.

Mukolytika: Vor allem N-Acetylcystein (aber auch andere Substanzen) ist jetzt als wirksames Medikament zur Prophylaxe von Exazerbationen der COPD anerkannt (21, 26, 30), besonders bei Patienten mit ausgeprägt produktiver Bronchitis länger als zwei Monate im Jahr. Diese Prophylaxe ist preiswert und ihre Wirksamkeit in den Wintermonaten besonders gut belegt.

Influenza-Schutzimpfung: Die Influenza-Schutzimpfung führt zu einer Reduktion von Morbidität und Sekundärkomplikationen (z.B. Pneumonien; Evidenzgrad A; 18, 19, 20). Sie muß jährlich erfolgen, vorzugsweise im September-November und muß die aktuell von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Antigenkombination berücksichtigen. Zu beachten ist ferner, daß mit zunehmendem Alter die Ansprechrage sinkt (Alter > 65 Jahre = Ansprechrage 70%) und der Impfschutz auch kürzer ist (nur 3 statt 5 Monate).

Pneumokokken-Schutzimpfung: Bisher ist es nicht gesichert, daß die Pneumokokken-Schutzimpfung Exazerbationen bei COPD vermindert, zumal Pneumokokkenpneumonien bei COPD-Patienten nicht häufiger sind. Die Impfung wirkt gegen die bakteriämisch-septische Form der

Pneumokokkenpneumonie, die eine erhöhte Letalität hat. Ein positiver Effekt wird bei älteren Patienten mit und ohne COPD angenommen; deshalb wird die Pneumokokkenschutzimpfung zur Risikoreduktion bei allen COPD-Patienten empfohlen (Evidenzgrad D; 21, 22). Eine Schutzwirkung wird bei ca. 60% angenommen. Die Pneumokokken-Schutzimpfung kann parallel zur Influenza-Impfung an kontralateraler Stelle erfolgen. Eine Wiederimpfung ist bei Erwachsenen frühestens nach sechs Jahren, bei Immungeschwächten nach 2-3 Jahren nötig. Auch hier gilt, daß der Impferfolg mit zunehmendem Lebensalter abnimmt (22).

Literatur

1. Pauwels, R.A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [2001, 163, 1256](#).
2. British Thoracic Society: Thorax [1997, 52, S1](#).
3. Connors, A.F., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996, **154**, 959.
4. NOTT = Nocturnal Oxygen Therapy Trial group: Ann. Intern. Med. [1980, 93, 391](#).
5. American Thoracic Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [1995, 152, S77](#).
6. Kramer, N., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [1995, 151, 1799](#).
7. Plant, P.K., et al.: Lancet [2000, 355, 1931](#).
8. Simmonds, A.K., und Elliot, M.W.: Thorax [1995, 50, 604](#).
9. Meecham Jones, D.J., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [1995, 152, 538](#).
10. Nava, S., et al.: Ann. Intern. Med. [1998, 128, 721](#).
11. Cooper, J.D., et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. [1995, 109, 106](#).
12. Brenner, M., et al.: Chest [1998, 113, 652](#).
13. Niedermeier, J., et al.: Pneumologie [2001, 55, 396](#).
14. Szczepanski, R.: In: W. Petro (Hrsg.). Pneumologische Prävention und Rehabilitation. Vol. 2. Springer, Berlin 2000. S. 67.
15. American Thoracic Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [1999, 159, 1666](#).
16. American Thoracic Society und European Respiratory Society: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999, **159**, S1.
17. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Tabakabhängigkeit. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Deutscher Ärzte-Verlag 2001.
18. Demicheli, V., et al.: Vaccine [2000, 18, 957](#).
19. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Can. Commun. Dis. Rep. [2001, 27, 1](#).
20. Center of Disease Control: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview>
21. Worth, H., et al.: Pneumologie [2002, 56, 704](#).
22. Centers for Disease Control: MMWR 1989, **38**, 64.
23. Gorecka, D., et al.: Thorax [1997, 52, 674](#).
24. Fletcher, E.C., et al.: Am. Rev. Respir. Dis. [1992, 145, 1070](#).
25. Chaouat, A., et al.: Eur. Respir. J. [1999, 14, 1002](#).
26. Information fran läkemedelsverket 2002, **13**, 8.
27. Welte, T.: Internist [2001, 42, 349](#).
28. Smoller, J.W., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. [1996, 154, 6](#).
29. [AMB 2000, 34, 25](#).

30. [AMB 2002, 36, 15.](#)
31. [AMB 2003, 37, 7.](#)
32. Medical Research Council Working Party: Lancet [1981, I, 681.](#)

Tabelle 3
Pneumologische Rehabilitationsmaßnahmen bei COPD. Evidenz der
Wirksamkeit

Klinischer Effekt/Nutzen	Evidenzgrad
Durch spezielle psychosoziale Maßnahmen Reduktion psychischer Störungen	C
Verbesserung von Kraft und Ausdauer der Atemmuskulatur durch Atemmuskeltraining und allgemeines Training	B
Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit	A
Abnahme der Dyspnoe	A
Steigerung der "Lebensqualität"	A

Zur Definition des Evidenzgrads s. AMB 2003, 37, 9.