„Es gibt bislang erschreckend wenig Evidenz für die Notwendigkeit der Antibiotikatherapie bei AE-COPD.“

Prof. Dr. med. Gernot Rohde

Associate Professor, MUMC+, Department of Respiratory Medicine, Maastricht/Niederlande

Akute Exazerbationen bei COPD

Wann sind Antibiotika sinnvoll?

— Schon seit vielen Jahren wird eine dramatische Zunahme von Antibiotikaresistenzen in Krankenhäusern, aber auch im ambulanten Bereich beobachtet. Ein wesentlicher Grund für diese Entwicklung ist der Einsatz von Antibiotika ohne klare Indikation [1]. In diesem Zusammenhang spielt die akute Exazerbation der COPD (AE-COPD) eine bedeutende Rolle. Eine aktuelle Studie aus den USA zeigte, dass 85% von 69820 Patienten, die aufgrund einer AE-COPD hospitalisiert wurden, Antibiotika erhielten [2].

Nur in 20–30% der Fälle Bakterien nachweisbar

Dabei gibt es bislang erschreckend wenig Evidenz für die Notwendigkeit der Antibiotikagabe bei AE-COPD. Man geht zwar davon aus, dass ca. 70% aller Exazerbationen infektiösen Ursprungs sind, jedoch kann nur in 20–30% der Fälle mittels Sputumkultur ein bakterieller Nachweis erbracht werden [3]. Es ist häufig schwierig zu beweisen, dass die nachgewiesenen Erreger auch wirklich die Auslöser der AE-COPD sind, da der Nachweis eines Erregers nicht als Beweis für eine Infektion gilt. Eine ganze Reihe aktueller Publikationen hat gezeigt, dass das Wachstum von Bakterien in der Sputumkultur auch Resultat einer Kolonisation der Atemwege von COPD-Patienten mit diesen Erregern sein kann [4]. Eine Kolonisation ist aber keine eindeutige Indikation für die Antibiotikagabe.

Darüber hinaus werden in mehr als 50% aller AE-COPD Atemwegsviren nachgewiesen, die ebenfalls als bedeutende Auslöser einer AE-COPD angesehen werden müssen [5]. In diesen Fällen sind Antibiotika nicht effektiv. Eine viralbakterielle Mischinfektion scheint bei ungefähr der Hälfte dieser Patienten vorzuliegen, wobei bislang nicht gezeigt werden konnte, dass in diesen Fällen eine Antibiotikatherapie erfolgreich ist.

Im Gegensatz zur hohen COPD-Prävalenz und der sich daraus ergebenden hohen Anzahl von jährlichen Exazerbationen findet sich nur eine sehr geringe Anzahl an Studien, die den Stellenwert von Antibiotika bei der Behandlung der AE-COPD untersuchen. Eine aktuelle

Cochrane-Analyse konnte lediglich elf Studien ermitteln, die die Effektivität von Antibiotika bei AE-COPD bei insgesamt 917 Patienten untersuchten [6]. Diese kleine Zahl steht in krassem Gegensatz zur großen Anzahl von Patienten, die jährlich an AE-COPD leiden. Die Analyse ergab, dass eine Antibiotikatherapie die kurzfristige Mortalität um 77% und das Therapieversagen um 53% vermindert sowie die Sputumpurulenz um 44% verbessert.

Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse mit großer Vorsicht zu betrachten sind. Gründe sind wesentliche Unterschiede in der Patientenselektion, die Wahl der Antibiotika, die kleine Zahl vorliegender Studien und vor allem das Fehlen von Therapiestandards wie der systematischen Gabe von systemischen Kortikosteroiden [7], die die Studienergebnisse signifikant beeinflussen. Dies ist sicher einer der wesentlichsten Punkte. Denn der eigentliche Nutzen einer Antibiotikatherapie ist nur additiv zur Standardtherapie zu beurteilen. Systemische Kortikosteroide allein vermindern das Therapieversagen um 50% und die Dauer des Krankenhausaufenthalts um 1,22 Tage und verbessern signifikant die Lungenfunktion sowohl kurz- als auch mittelfristig [8].

Auf Standardtherapie wie systemische Kortikosteroide nicht verzichten

Erst vor Kurzem wurde erstmals eine Studie veröffentlicht, die die Effektivität von Antibiotika zusätzlich zu einer standardisierten Behandlung inklusiver der Gabe systemischer Kortikosteroide untersuchte [9]. In einer randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven klinischen Studie wurde der Effekt von Doxycyclin auf den klinischen Erfolg nach 30 Tagen bei COPD-Patienten aller Schweregrade, die mit AE-COPD hospitalisiert wurden, untersucht. Es zeigte sich, dass nach 30 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe bestand. Lediglich einige sekundäre Endpunkte wie der klinische Erfolg nach zehn Tagen sprachen für die Gabe von Antibiotika.

Man kann diese Studie unterschiedlich deuten. Eine Schlussfolgerung ist, dass man auf die Gabe von Antibiotika selbst bei Patienten verzichten kann, die wegen AE-COPD hospitalisiert werden, solange eine entsprechende Standardtherapie inklusive systemischer Kortikosteroide verabreicht wird.

Kürzlich wurde eine weitere Arbeit veröffentlicht: eine retrospektive Kohortenstudie in 413 Notfallaufnahmen in den USA [10]. Die Analyse erfolgte auf der Basis eines Datensatzes, mit dem die Qualität und die Beanspruchung des Gesundheitssystems gemessen werden sollte. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus mechanischer Beatmung, Krankenhausmortalität und Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen. Es zeigte sich, dass das Risiko für Therapieversagen in der Antibiotikagruppe niedriger war (OR 0,87, 95%-CI 0,82–0,92).

Es sind jedoch eine Reihe relevanter Einschränkungen der Studie zu beachten. Die Gruppen waren kaum vergleichbar. In der Antibiotikagruppe wurden mehr kurz und lang wirksame Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Morphin und Schleifendiuretika verordnet [11]. Weiterhin konnten aufgrund des Studiendesigns physiologische Unterschiede zwischen den Gruppen nicht korrigiert werden. Denn die Identifikation der Patienten beruhte allein auf administrativen Daten. Selbst die Klassifikation der Patienten wurde deutlich durch das Studiendesign beeinflusst.

Genereller Antibiotikaeinsatz nicht gerechtfertigt

Es zeigt sich also, dass es bis heute keine überzeugenden Studien gibt, die den generellen Einsatz von Antibiotika bei AE-COPD rechtfertigen. Auch die Datenlage für schwere Exazerbationen ist sehr dünn, da die bislang einzige Studie auf diesem Gebiet von zwei Intensivstationen in Tunesien (n = 47) stammt und nicht an weiteren Zentren und mehr Patienten überprüft wurde [12]. Interessanterweise erhielten auch hier die Patienten keine systemischen Kortikosteroide.

Ein weiteres Problem fast aller vorliegenden Studien mit Ausnahme von [9] ist die fehlende oder unzulängliche klinische Charakterisierung der Patienten. In den meisten Fällen wurde diese nicht anhand international anerkannter Leitlinien wie GOLD [13] durchgeführt, sodass die Ergebnisse hierdurch weiter verfälscht sein könnten.

Fazit

Zusammenfassend zeigt sich also, dass es bislang erschreckend wenig Evidenz für den Einsatz von Antibiotika bei der AE-COPD gibt und dass wir dringend neue Evidenz auf diesem Gebiet brauchen, bevor wir weiter extensiv Antibiotika bei dieser Indikation einsetzen. Solche Studien müssten neben den oben genannten Anforderungen (Standardtherapie mit systemischen Kortikosteroiden, einheitliche, international anerkannte Definition von COPD) die Heterogenität der Erkrankung, vor allem Unterschiede im Schweregrad, der Exazerbationshäufigkeit und der chronischen Kolonisation der Atemwege mit Bakterien, berücksichtigen.

Prof. Dr. med. Gernot Rohde

Literatur

1. Chen DK, et al. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med.* 1999;341(4):233–9.
2. Lindenauer PK, et al. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12):894–903.
3. Celli BR, Barnes PJ. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1224–38.
4. Sethi S, et al. *N Engl J Med.* 2002;347(7):465–71.
5. Rohde G, et al. *Thorax.* 2003;58(1):37–42.
6. Ram FS, et al. *CochraneDatabaseSystRev.* 2006(2):CD004403.
7. Quon BS, et al. *Chest.* 2008;133(3):756–66.
8. Walters JA, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD001288.
9. Daniels JM, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Oct 29.
10. Rothberg MB, et al. *JAMA.* 2010 May 26;303(20):2035–42.
11. Rohde GG. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):983–5.
12. Nouri S, et al. *Lancet.* 2001;358(9298):2020–5.
13. Rabe KF, et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007;176(6):532–55.