

105 Bronchitis, Bronchiolitis und Lungenemphysem

Adrian Gillissen, Stefan Zielen

105.1 Bronchitis

Die Bronchitis wird in die akute und die chronische Erkrankungsform eingeteilt. Bei der chronischen Form müssen zusätzlich das Vorhandensein einer zusätzlichen Atemwegsobstruktion und Sekundärveränderungen, insbesondere das Lungenemphysem, berücksichtigt werden.

Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ist pathophysiologisch durch eine tracheobronchiale Entzündung charakterisiert, die meistens mit einer Infektion der oberen und/oder unteren Atemwege einhergeht. Sie tritt gehäuft in den Wintermonaten auf und wird durch Viren einschließlich Influenza-, Adeno-, RS- (»respiratory syncytial«), Rhino- und Coronaviren, aber auch durch Bakterien, wie Mykoplasmen, Chlamydien und *Bordetella pertussis* hervorgerufen. Sekundärinfektionen mit *Haemophilus influenzae* und Streptokokken kommen vor (Ball et al. 1995).

Klinisch imponiert ein oft als sehr unangenehm empfundener Husten, der zu Beginn unproduktiv ist, später aber durchaus putride werden kann. Weitere von den Patienten beschriebene Symptome sind retrosternales Brennen und Thoraxschmerzen als Zeichen einer bestehenden Tracheitis. Bei der Diagnostik der akuten Bronchitis imponieren lediglich in der Auskultation grobblasige Rasselgeräusche. Unauffällig sind

die Lungenfunktionsprüfung, die Blutgasanalyse sowie das Röntgenthoraxbild.

Die meisten Fälle müssen daher nicht oder allenfalls vorübergehend mit Antitussiva behandelt werden. In Deutschland sind die in □ Tabelle 105.1 genannten Antitussiva verfügbar. Codein, Dextromethorphan, Noscapin, Eprazinon, Levodropropizin und Clobutinol sind in der Lage, die Hustenintensität und -frequenz zu senken und werden daher zumindest partiell zur unspezifischen antitussiven Therapie empfohlen (Bolser 2006, Irving et al. 1998, Kardos et al. 1995). Im Gegensatz dazu gibt es kaum oder gar keine kontrollierten Untersuchungen, die den Einsatz von Pentoxyverin, Menadioldiphosphat, Pipacetat, Benproperin sowie von pflanzlichen oder homöopathischen Präparaten rechtfertigen könnten, obwohl diese als auch Salben, Riechlösungen etc. zur externen Anwendung zur Verfügung stehen und von den Patienten oft als angenehm empfunden werden (□ Tabelle 105.2). Substanzen wie Antihistaminkika (z. B. Diphenhydramin), inhalativ zu applzierende β2-Adrenergika, Parasympatholytika oder lokal wirksame Lokalanästhetika (z. B. während der Bronchoskopie) werden ebenfalls antitussive Effekte zugesprochen (Braman 2006; Gillisen et al. 2001).

Einfache chronische Bronchitis

Auch die chronische Bronchitis wird klinisch definiert. Die gebräuchlichste Definition der chronischen Bronchitis wurde von der WHO 1961 formuliert: »Die chronische Bronchitis ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialbaum und die sich manifestiert mit andauerndem oder immer wieder auftretendem Husten, mit oder ohne Auswurf an den meisten Tagen von min-

□ Tabelle 105.1. Übersicht über die auf dem deutschen Markt befindlichen Präparate mit primär hustenblockierender Wirkung (Stand 2006)

| Substanzgruppen | Einzelsubstanzen |
|--|---|
| Pflanzliche Antitussiva | Spitzwegerichkraut (-extrakte) Droserafluidextrakt Thymian (-extrakte) auch in Kombination (z. B. Schlüsselblumenextrakte, Eibischsirup/Anisöl/Fenchelöl) Extr. Rad. Primulae/Herba Thymi spiss/Droserae fluid |
| Morphinderivate | Codein (Codeinphosphat, Dihydrocodeinehydrogentartrat, Dihydrocodein) |
| Andere chemisch definierte Antitussiva | Dextromethorphan Eprazinon Clobutinol Pentoxyverin (-dihydrogencitrat) Menadioldiphosphat Benproperin |
| Antitussivakombinationen | Codeinpräparate mit Thymianöl Chlorphenamin, Phenyltoloxamin oder anderen Dextromethorphan mit Phenylpropanolamin, Carbinoxamin, Chlorphenamin und anderen |

105.1 Bronchitis

■ Tabelle 105.2. Übersicht über die auf dem deutschen Markt befindlichen Präparate mit einer protussiven Wirkung (Stand 2006)

| Substanzgruppen | Einzelsubstanzen |
|---|--|
| Pflanzliche Expektoranzien | Andornkraut (-extrakte) Thymian (-extrakte und -kombinationen) Eukalyptusöl, Fenchelöl, Minzöl, Anisöl, Pfefferminzöl (-kombinationen) Efeublätter (-extrakte), Fichtenspitzen (wässriger Auszug), Kampfer, Menthol, Cineol, Anethol Andere pflanzliche Kombinationen u. a. zusammen mit Guajakolderivaten, Ephedrin und anderen Stoffen |
| Chemisch definierte Expektoranzien | N-Acetylcystein; Carbocystein Bromhexin und Ambroxol Guaiifenesin Dornase- α (Deoxyribonuclease) |
| Expektoranzien-kombinationen | Ambroxol mit Doxycyclin Bromhexin mit Oxytetracyclin, Erythromycin oder Cefaclor Bromhexin mit Fenchelöl, Anisöl, Thymol Cineol/Limonenextrakt mit Oxytetracyclin |
| Sonstige | |
| Teezubereitungen | Aus Thymianextrakt/-öl, Primelwurzel, Fenchelfrüchte, Schlüsselblumen etc. zubereitete Tees |
| Inhalationsmittel | Eukalyptusöl, Fichtennadelöl, Terpinolin Kombinationen diverser pflanzlicher Expektoranzien als Inhalationslösung Natürliches Emser Salz und andere Solen |
| Externe Antitussiva/ Expektoranzien (zum Einreiben, Bäder) | Lösungen zum Einreiben, bestehend aus diversen pflanzlichen Expektoranzien (insbes. Eukalyptusöl, Menthol, Kampfer, Cineol u.a.) |
| Homöopathika | Atropa belladonna, Bryonia und andere mehr |

destens drei aufeinander folgenden Monaten während mindestens zwei aufeinander folgender Jahre». Die chronische Bronchitis wird nahezu immer durch inhalative Agenzien ausgelöst. Pathophysiologisch ist an erster Stelle der langjährige chronische Zigarettenabusus zu nennen. Weitere häufige Auslöser sind Organismen (z. B. Viren, Bakterien) oder Stäube (z. B. Kohlemischstäube bei Bergleuten). Ca. 10% aller Raucher reagieren mit einer zunehmenden Lungenfunktionsverschlechterung (FEV1 = Einsekundenkapazität).

Kausaler und damit effektivster therapeutischer Ansatz in der Therapie der chronischen Bronchitis ist die Elimination des auslösenden Agens. Patienten mit einer Bronchitis von der Notwendigkeit der Zigarettenabstinenz zu überzeugen, ist schwierig, denn selbst in der Lung-Health-Studie gaben trotz eines intensiven Trainings nur ca. 20% das Zigarettenrauchen auf (Scanlon et al. 2000). Neuere Untersuchungen zeigen einen gegenüber Plazebo und Nikotinplaster signifikant besseren Therapieerfolg mit Bupropion (1-mal 150 mg an Tag 1–3, danach 1-mal 150 mg über 12 Monate; Abstinenzraten: Plazebo 15,6%, Nikotinplaster 16,4%, Bupropion 30,3%; $p < 0,001$). Allerdings sind die Nebenwirkungen von Bupropion zu beachten (z. B. zerebrale Krampfanfälle) (Hurt et al. 1997, Jorenby et al. 1999). Nationale und internationale Therapieempfehlungen zur Behandlung der chronischen obstruktiven Bronchitis äußern sich sehr zurückhaltend zum Einsatz von Mukoregulanzien, da es widersprüchli-

che Studienergebnisse zur Effektivität dieser Substanzgruppe gibt (GOLD Executive Committee 2005, National Institute for Clinical Excellence 2004, Worth et al. 2002). Die ■ Tabelle 105.2 gibt eine Übersicht über die auf dem Markt befindlichen Präparate. Am meisten sind N-Acetylcystein, Carbocystein, Ambroxol und Bromhexin untersucht, während es von Präparaten, die auf pflanzlicher Basis beruhen, keine gesicherten Studien gibt (Ausnahme: Cineole und Cineol-haltige Präparate) (Juergens et al. 2003). Eine prophylaktische Gabe z. B. von N-Acetylcystein über die Wintermonate wird mangels gesicherter Daten nicht empfohlen. Eine kurzfristige Applikation (Wochen) wird oft von den Patienten, die über einen schlecht abhustbaren und zähen Bronchialschleim klagen, als angenehm empfunden, z. B. Ambroxol bis zu 3-mal 30 mg/Tag; Bromhexin 3-mal 16 mg/Tag, N-Acetylcystein 3-mal 200 mg/Tag, Carbocystein 2-mal 1000 mg/Tag, Cineol 3-mal 200 mg/Tag (Worth et al. 2002). Eine N-Acetylcystein-Dauertherapie bei Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) hatte in Bezug auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate den gleichen Effekt, wie Placebo (Decramer et al. 2005).

Chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD)

Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) definiert die COPD als Erkrankung, die durch eine nicht voll reversible Atemflusslimi-

Tabelle 105.3. Schweregradeinteilung der COPD (nach Gold, Global initiative for chronic obstructive lung disease; <http://www.goldcopd.com>; letztes Update 2006)

| | | Stufe I (mild) | Stufe II (mittelschwer) | Stufe III (schwer) | Stufe IV (sehr schwer) |
|----------------|--|--|--|--|--|
| Besonderheiten | Chronische Symptome Risikofaktoren (Exposition) Normale Lungenfunktion | Mit oder ohne Husten/Auswurf Normale Lungenfunktion | Mit oder ohne Husten/Auswurf Mit oder ohne Husten/Auswurf | Mit oder ohne Husten/Auswurf Mit oder ohne Husten/Auswurf | Mit oder ohne Husten/Auswurf Zeichen der respiratorischen Insuffizienz und/oder Rechtsherzerbelastung/-versagen |
| Symptome | FEV ₁ /FVC [%] FEV ₁ [% Sollwert] Blutgase | <70 ≥80 | <70 >80->50 | <70 >50->30 | <70 >30 Mit / ohne respiratorische Insuffizienz |

tierung charakterisiert ist. Diese Atemflusslimitation nimmt meist über Jahre/Jahrzehnte zu, und basiert auf einem durch inhalative Noxen (Partikel und Gase) verursachten Entzündungsprozess in den Atemwegen (GOLD Executive Committee 2006).

Die Atemwegsobstruktion wird in vier Schweregrade eingeteilt (► Tabelle 105.3), ist i. d. R. progressiv, im Gegensatz zum Asthma bronchiale wenig variabel und nach inhalativer Gabe eines kurzwirksamen β_2 -Agonisten (FEV₁-Veränderung <15%_{soll} und <200ml) wenig reversibel. Außerdem gehören folgende Symptome zu diesem Krankheitsbild: chronischer Husten, Auswurf sowie verschiedene Ausprägungsgrade einer chronischen Luftnotsymptomatik, deren Basis eine über Jahre zunehmende Reduktion des expirativen Atemflusses ist. Weitere Charakteristika dieser Erkrankung können eine Überblähung der Lunge, eine Reduktion der Diffusionskapazität oder eine bronchiale Überempfindlichkeit, die einzeln oder zusammen vorliegen können (Worth et al. 2002).

In der Behandlung der COPD muss zwischen der Pharmakotherapie der stabilen Erkrankung und der Notfallsituation unterschieden werden. Zudem sollten die medikamentöse, die nichtmedikamentöse konventionelle und die operative Therapie voneinander differenziert werden.

Medikamentöse Therapie der stabilen COPD Für die medikamentöse Therapie der COPD stehen kurz- und langwirksame β_2 -Sympathomimetika, Theophyllin, Anticholinergika und Kortikosteroide zur Verfügung, die entsprechend der Erkrankungsschwere kombiniert eingesetzt werden (► Abb. 105.1). ► Tabelle 105.4 gibt eine Übersicht der gebräuchlichsten Substanzen und deren Dosierungen. Basis der Pharmakotherapie sind die bronchodilatativ wirkenden Substanzen. Primär werden inhalative β_2 -Sympathomimetika oder Anticholinergika eingesetzt. Diese können auch kombiniert verordnet werden, da sie gemeinsam zu einer besseren Bronchodilatation führen als einzeln (Noord et al. 2005). In der inhalativen Dauertherapie ist die Gabe von langwirksamen Substanzen (Tiotropium, Formoterol, Salmeterol) der Vorzug gegenüber kurzwirkenden zu geben. Theophyllin kann zusätzlich zu einer inhalativen Kombinationstherapie, z. B. bestehend aus Tiotropium und einem der langwirksamen β_2 -Sympathomimetika gegeben werden. Wegen der hohen Nebenwirkungsrate ist Theophyllin, das in der Dauertherapie in der retardierten, im Notfall in der nicht-retardierten Form gegeben wird, Medikament der 3. Wahl.

Inhalative Kortikosteroide können den jährlichen Abfall der FEV₁ nicht wesentlich reduzieren, senken aber die Exazerbationsrate (Burge et al. 2000, Grunsvan et al. 1999, Paggiaro et al. 1998, Vestbo et al. 1999). Daher sind sie in der Langzeittherapie bei Patienten ab der Stufe III empfohlen, sofern der Krankheitsverlauf durch gehäufte Exazerbationen gekennzeichnet ist. In mehreren Studien haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass das Absetzen von ICS negative Auswirkungen auf Lungenfunktion und Sympto-

105.1 Bronchitis

■ Tabelle 105.4. Substanzen und deren Dosierung zur Therapie der COPD

| Substanz | Dosierung ^a |
|---|--|
| Kurzwirksame β_2-Sympathomimetika | |
| Fenoterol | max. 4-mal 200 µg/Tag |
| Salbutamol | max. 4mal 100 µg/Tag |
| Langwirksame β_2-Sympathomimetika | |
| Formoterol | max. 2-mal 12 µg/Tag |
| Salmeterol | max. 2-mal 50 µg/Tag |
| Anticholinergika | |
| Tiotropiumbromid | 1x18 µg/Tag |
| Ipatropiumbromid | max. 4-mal 40 µg/Tag als Dosieraerosol max. 5-mal 0,25 mg/Tag als Inhalationslösung |
| Theophyllin (retadierte Form) | 2-mal 500 mg/Tag |
| Inhalative Steroide | |
| Beclometason | max. 2000 µg/Tag |
| Budesonid | max. 1600 µg/Tag |
| Fluticasone | max. 2000 µg/Tag |

^a teilweise sind die Substanzen oder die genannten Dosierungen für diese Indikation nicht zugelassen.



■ Abb. 105.1. Behandlungsstrategie der COPD. (Nach Gold; ■ Tabelle 105.3)

me sowie eine Exazerbationssteigerung haben kann (van der Valk et al. 2002). Eine systemische Langzeit-Steroid-Therapie wird nicht empfohlen (Barnes 2000). Die inhalative Kombinationstherapie ist gegenüber Placebo und den jeweiligen Einzelsubstanzen hinsichtlich der Senkung von Exazerbationsraten und der Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) und teilweise bei der Lebensqualität überlegen (Calverley et al. 2003; Nannini et al. 2003; Szafranski et al. 2003; Vestbo et al. 2005).

In dieser IV Stufe ($FEV1 \leq 30\%$ vom Sollwert mit oder ohne respiratorische Insuffizienz, Cor pulmonale) sind die pharmakologischen Möglichkeiten weitgehend ausgeschöpft. Es bleiben daher nur noch supportive Therapiemaßnahmen übrig. Bei einer Hypoxämie besteht die Indikation zu einer Langzeit-Sauerstofftherapie, die durch andere symptomatische Therapiemaßnahmen (z. B. Behandlung des Cor pulmonale, nicht-

invasiv durchgeführte Heimbeatmung) ergänzt wird (Magnussen et al. 2001).

Medikamentöse Therapie der COPD-Exazerbation Die Exazerbation ist ein Notfall und umschreibt eine akute Eskalation, die eine intensivere Betreuung des betroffenen Patienten erfordert. Die Exazerbation ist wie folgt definiert (Gillissen et al. 2003):

»Die Exazerbation einer COPD ist durch eine akute und anhaltende Zustandsverschlimmerung charakterisiert, die über die für den Patienten normale Variation seiner Erkrankung hinausgeht und eine Intensivierung der Therapie erfordert.«

Häufige Ursachen sind intrabronchiale/pulmonale virale und bakterielle Infekte oder exogene Faktoren (z. B. Smogsituationen).

Die Lungenfunktions- und Blutgasanalyse (Quantifizierung der Atemwegsobstruktion und der Überblä-

■ Tabelle 105.5. Substanzen und deren Dosierung zur Notfalltherapie der COPD. Eine mehrmonatige hochdosierte Kortikosteroidtherapie hat kein besseres klinisches Ergebnis als eine Behandlung über wenige Wochen (z. B. zwei Wochen)

| Medikament | Dosierung |
|--|--|
| β_2-Sympathomimetika | |
| Terbutalin | 4-mal 0,25–0,5 mg/Tag/s.c. |
| Reproterol | 12 Amp. á 0,09 mg/50 ml NaCl, 1–3 µg/min = 3–6 ml/h über Perfusor |
| Theophyllin | Initial: 6 mg/kg über 30 min i.v., Fortsetzung 0,6–0,9 mg/kg/h (Perfusor/Infusion) = (bei 70 kg) 1000–1500 mg/Tag |
| Glukokortikosteroide | |
| Prednisolon | 1-mal 30–50 mg/Tag oral, 2-mal 50 mg/Tag i.v., nach 3 Tagen reduzieren und, je nach Befund, nach 14 Tagen absetzen |

hung der Lunge, Diagnostik der respiratorischen Insuffizienz) helfen neben der Klinik, die Schwere der Exazerbation einzuschätzen. Labor-, bakteriologische und radiologische Untersuchungen unterstützen die Identifizierung einer akuten Entzündung sowie die Detektion von »Problemkeimen« und grenzen wichtige Differentialdiagnosen von der COPD ab.

Neben der Intensivierung der schon bei der stabilen Erkrankungsform genannten Medikation (■ Tabelle 105.4) können im Notfall β_2 -Sympathomimetika, Theophyllin und Kortikosteroide auch intravenös appliziert werden (■ Tabelle 105.5). Im Gegensatz zur stabilen COPD führt bei der Exazerbation eine initial hochdosierte Kortikosteroide therapie zu einer beschleunigten Verbesserung der FEV₁ und zu einer Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer (Niewoehner et al. 1999). Eine mehrwöchig hochdosierte Glukokortikosteroide therapie (>100 mg/Tag und Ausschleichen nach >2 Monaten) unterschied sich in Bezug auf die klinischen Parameter (Lungenfunktionsverbesserung, Vermeidung der nächsten Exazerbation) gegen Placebo nicht und ist daher nicht indiziert (Niewoehner et al. 2000). Bei der hochdosierten systemischen Theophyllin-Therapie sind die typischen Nebenwirkungen (z. B. Palpitationen, Tachykardie) zu beachten. Eine intravenöse Therapie mit raschwirksamen β_2 -Sympathomimetika ist wegen des zwingend erforderlichen engmaschigen Monitorings nur stationären Patienten vorbehalten, sofern die anderen o. g. pharmakologischen Interventionen nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben.

Bei einer Infektexazerbation werden folgende Keime am häufigsten isoliert (Eller et al. 1998):

- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae und
- Moraxella catarrhalis.
- Mit zunehmender Lungenfunktionseinschränkung nehmen Gram-negative Erreger zu, wobei insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps.a.*) mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht (Eller et al. 1998; Höffken et al. 2005; Vogel et al. 2000). Folgende Risikofaktoren für das Vorliegen einer *Ps.a.*-Infektion sind beschrieben:
- Respiratorisches Versagen,
- häufige Exazerbationen in der Vergangenheit,

- schwere Co-Morbiditäten,
- hohes Alter,
- Rechtsherzdekompensation sowie
- schlechte häusliche Versorgung/Verhältnisse.

Eine anhand dieser Parameter wahrscheinlich vorliegende *Ps.a.*-Infektion muss bei der kalkulierten Antibiotikaauswahl berücksichtigt werden. Ein purulentes Sputum korreliert signifikant mit einer erhöhten Keimzahl und erhöhten Serum-Entzündungsparametern. Eine erfolgreiche Antibiotikatherapie ist zu erkennen an:

- der klinischen Besserung des Patienten einschließlich Verbesserung der Lungenfunktion und der Blutgasanalyse,
- einer Normalisierung der Entzündungsparameter und
- ggf. auch an der Eradikation des bakteriellen Erregers (Gompertz et al. 2001).

Die Antibiotikatherapie, die initial meist kalkuliert begonnen wird, ist bei Verdacht (putrides Sputum) oder Nachweis einer bakteriellen Ursache indiziert und muss das o. g. Keimspektrum, einschließlich ein evtl. bestehendes *Ps.a.*-Risiko (■ Tabelle 105.6) berücksichtigen (Höffken et al. 2005; Schäfer et al. 2000; Soler et al. 1998; Vogel et al. 2000).

Nichtmedikamentöse konventionelle Therapie Zur nichtmedikamentösen konventionellen Therapie der COPD werden die Sauerstoffflangzeittherapie und die nichtinvasiven sowie invasiven Beatmungsverfahren gezählt.

Durch eine kontinuierliche Sauerstoffgabe konnte eine Verbesserung der Überlebensrate der COPD-Patienten erzielt werden, weshalb diese bei chronisch hypoxischen Patienten empfohlen wird. Indikationen für eine Sauerstoffflangzeittherapie sind:

- Ruhe-PaO₂ ≤ 55 mmHg (SaO₂ ≤ 88%),
- Ruhe-PaO₂ 56–59 mmHg (SaO₂ ≥ 89%) plus Cor pulmonale oder globale Herzinsuffizienz oder ein Hämatokrit > 55%,
- Belastungs PaO₂ ≤ 55 mmHg oder PaO₂ ≤ 55 mmHg während des Schlafs.

■ Tabelle 105.6. Kalkulierte Antibiotikaauswahl mit/ohne wahrscheinlich vorliegender Ps.a.-Infektion (Höffken et al. 2005)

| Schweregrad | Vorschläge zur kalkulierten Initialtherapie | Dosierung oral/Tag | Dosierung i.v./Tag | Therapiedauer |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
| FEV1 50–80% Soll | Amoxicillin | ≥70 kg: 3×1,0 g <70 kg: 3×750 mg 1×500 mg 2×500 mg (3 Tage) + 2×250 mg 1×300 mg 1×200 mg initial + ≥70 kg: 1×200 mg <70 kg: 1×150 mg | | 7–10 Tage 3 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage |
| | Azithromycin | | | |
| | Clarithromycin | | | |
| | Roxithromycin | | | |
| | Doxycyclin | | | |
| FEV1 <50% Soll | Aminopenicillin + Clavulansäure | ≥70 kg: 3×1,0 g <70 kg: 2×1,0 g | 3×2,2 g | 7–10 Tage |
| kein Ps.a. Risiko | Sultamicillin Amipicillin + Sulbactam Ceftriaxon Cefotaxim Levofloxacin Moxifloxacin | | 3×3,0 g 1×2,0 g 3×2,0 g 1×500 mg 1×400 mg | 7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage 5 Tage 5 Tage |
| FEV1 <50% Soll mit Ps.a. Risiko | Piperacillin/Tazobactam Cefepim Ceftazidim* Imipenem Meropenem Levofloxacin Ciprofloxacin** | | 3×4,5 g 3×2,0 g 3×2,0 g 3×1,0 g 3×1,0 g 2×500 mg 3×400 mg | 7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage 5 Tage 7–10 Tage |

Persistierende Hypoxämien trotz Sauerstoffgaben, progrediente Tachypnoe und Zeichen der Atemmuskelschöpfung mit Hyperkapnie und/oder respiratorischer Azidose, Verwirrtheit und hämodynamische Instabilität sind klinische Parameter für die Indikation einer Beatmungstherapie. Die nichtinvasive Beatmung (NIMV) erfolgt in der Regel über Nasenmasken. Es stehen assistiertkontrollierte Verfahren mit Druck- oder Volumenvorgabe und druckunterstützte Verfahren sowie CPAP (»continuous positive airway pressure«) zur Verfügung. Die NIMV ist bei schweren Erkrankungsformen der COPD etabliert. Bezuglich der operativen Verfahren ► Abschn. 105.3.

Ergänzende Maßnahmen Zu den ergänzenden Maßnahmen in Prophylaxe und Therapie der COPD gehören außerdem die Rehabilitation und physikalische Maßnahmen. Eine Grippeimpfung und die Pneumokokkenimpfung werden von der ständigen Impfkommission (STIKO) bei COPD-Patienten empfohlen. Der Impfstoff für die Grippeimpfung muss die aktuelle von der WHO empfohlene Antigenkomponente enthalten. Beide Impfungen können simultan, sollten aber nicht an der gleichen Impfstelle erfolgen. Die Grippeimpfung erfolgt jährlich, am besten im Herbst, die Pneumokokkenimpfung alle fünf bis sechs Jahre.

105.2 Bronchiolitis

Unter einer Bronchiolitis wird eine Entzündungsreaktion im Bereich des Bronchialepithels der kleinen knorpelfreien Atemwege verstanden. In Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium kann der parallel zur Inflammation einsetzende Reparaturmechanismus zu einer Verengung (konstriktive Bronchiolitis) und im Rahmen einer proliferativen Entzündungsreaktion zu einem Umbau der kleinen Atemwege führen (Bronchiolitis obliterans). Meist tritt dabei die Entzündungsreaktion auch auf dem alveolären Bereich und das Lungenparenchym über (► Abb. 105.2). Die Bronchiolitis obliterans ist eine seltene Erkrankung. Etwa 1% der schweren Bronchiolitisfälle zeigt einen chronischen Verlauf. Dieser kann dem einer CF (zytischen Fibrose, Mukoviszidose) ähneln.

Es gibt zahlreiche Verursacher einer solchen Entzündungsreaktion. Entsprechend vielfältig sind die zu beobachtenden histologischen Veränderungen, die klinischen Verläufe und die Nomenklatur. Bronchiolitiden werden entweder nach den histologischen Besonderheiten in die proliferative oder konstriktive Bronchiolitis oder, basierend auf der Ätiologie, nach klinischen Gesichtspunkten eingeteilt. Folgende Ursachen der Bronchiolitis sind beschrieben (Beispiele):



Abb. 105.2a–c. a Peribronchiale Infiltrationen und Überblähung nach schwerer Adenovirusbronchiolitis bei einem zwei Jahre alten Kleinkind. b Im HR-CT finden sich milchglasartige Eintrübungen mit überblähten Bezirken sowie infiltrative Veränderungen re > li. c Die histologische Untersuchung zeigt neben der Bronchiolitis obliterans einen bronchiektatischen Umbau der Lunge. In der Langzeitfolge sind Gedeihstörungen und Thoraxdeformierungen nicht selten

- Inhalationsschaden, z. B. toxische Gase (Stickoxide), organische und anorganische Stäube,
- postinfektiöse Ursachen (meist bei Kindern),
- akute Bronchiolitis, z. B. RSV, Parainfluenza, Adenoviren, Mycoplasma pneumoniae,
- Bronchiolitis obliterans, z. B. Adenoviren, Mykoplasmen, Herpes simplex-Virus, HIV, Legionellen u. a. Bakterien,
- Folgeerkrankung: Swyer-James- (Macleod-)Syndrom als lebenslange Folge,
- medikamenteninduziert, z. B. Penicillamin, Gold, Cephalosporine, Amiodaron,
- Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP), diffuse Panbronchiolitis, kryptogene Bronchiolitis,
- bei anderen Erkrankungen: nach Organtransplantationen (Herz, Lunge, Knochenmark), Systemerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Polymyositis dermatomyositis, Colitis ulcerosa, eosinophile Pneumonie),
- bei selteneren Ursachen: Strahlenpneumonitis, Aspiration, ARDS (»adult respiratory distress syndrome«), Wegener-Granulomatose.

Die Diagnosestellung erfolgt mittels Anamnese, dem klinischen Erscheinungsbild mit Verlaufsbeurteilung, je nach Ursache durch eine sero-/toxiko-/mikrobiologische Diagnostik, Lungenfunktion und Blutgasanalyse sowie bildgebende Verfahren. Nicht zuletzt basiert sie auf dem histologischen Resultat der transbronchial oder offen (z. B. mittels Thorakoskopie) gewonnenen Lungenbiopsie.

Bronchiolitiden auf dem Boden toxischer Irritationen werden durch den Entzug der Noxe, hochdosierte Prednisolongaben (z. B. 0,7–1 mg/kg KG/Tag über mindestens 2–3 Monate mit anschließendem schrittweisen Ausschleichen) zur Reduzierung des in der akuten Phase auftretenden Lungenödems und mit symptomatischen Maßnahmen (Sauerstoffzufuhr, adäquate Hydrierung, Behandlung der Begleitsymptome/erkrankungen, ggf. Beatmungstherapie, behandelt.

Die Behandlung der durch Infektionen ausgelösten Bronchiolitiden richtet sich nach dem auslösenden Organismus. Viren als häufige Auslöser akuter Bron-

chiolitiden im Kleinkindalter bzw. Influenza A und B bei älteren Kindern und Erwachsenen werden antiviral behandelt, z. B. Ribavirin (KG ≤ 75 kg 1000 mg/Tag p.o.; KG > 75 kg 1200 mg/Tag p.o.). Die amerikanische Akademie für Kinderheilkunde empfiehlt bei Säuglingen und Kleinkindern die inhalative Ribavirinapplikation (Voraussetzung: RSV-Bronchiolitis, $\text{PO}_2 < 65$ mmHg und/oder Hyperkapnie und bei Säuglingen/Kindern mit schweren Begleiterkrankungen). Bakteriell ausgelöste Bronchiolitiden werden antimikrobiell therapiert, z. B. mit Erythromycin oder Roxithromycin. Eine begleitende Atemwegsobstruktion wird entsprechend bronchodilatativ und antiinflammatorisch behandelt.

Ein schlüssiges und allgemein akzeptiertes Behandlungskonzept bei der organtransplantationsassoziierten Bronchiolitis existiert nicht, obwohl oft Glukokortikosteroide und andere Immunsuppressiva eingesetzt werden. Bei Bronchiolitiden, die bei Patienten mit Systemerkrankungen auftreten, wird primär die Grundkrankheit behandelt. Ansonsten beschränkt sich die insgesamt wenig etablierte Therapie dieser und der idiopathischen Bronchiolitisformen meist auf die Gabe hochdosierter Glukokortikosteroide (s. oben) und die Behandlung der Begleitsymptome.

105.3 Lungenemphysem

Das Lungenemphysem ist pathologisch-anatomisch definiert. Es ist charakterisiert durch eine dauerhafte und irreversible Überblähung der Atemwege distal der Bronchioli terminales, begleitet von einer Destruktion der Alveolarwände ohne wesentliche Fibrose. Die Diagnostik ist intra vitam, insbesondere bei leichten Erkrankungsformen, schwierig. Sie umfasst die klinische Untersuchung (charakteristischerweise hypersonorner Klopfschall, leises Atemgeräusch und leise Herztonen), die Lungenfunktion mit Zeichen der irreversiblen Überblähung und die bildgebenden Verfahren (z. B. Röntgenthorax, Computertomographie des Thorax).

Da es sich beim Lungenemphysem um ein irreversibles Krankheitsbild handelt, stehen lediglich operative Verfahren für deren Beseitigung zur Verfügung. Die Bedeutung präventiver Maßnahmen (Elimination der

Inhalationsnoxe, Substitution von α_1 -Antitrypsin beim α_1 -Antitrypsin-Mangelpatienten) ist daher besonders hervorzuheben (Köhlein u. Welte 2003). Indikationen zur Bullektomie, bei der einzelne Empysemblasen operativ entfernt werden, sind Atemnot, rezidivierende Pneumothoraces, Infektion der Bulla (Spiegelbildung), Perforation, Hämoptysen und nicht zuletzt die Abklärung maligner Verdachtsdiagnosen. Der Eingriff kann thorakoskopisch oder offen erfolgen.

Lungenvolumenreduktion (LVR) und Lungentransplantation (LTx) sind weitere invasive Verfahren, die eine strenge Patientenselektion erfordern. Probleme bei der LVR sind postoperativ auftretende Leckagen und trotz Operation eine sich nach Monaten und wenigen (z. B. drei) Jahren wieder verschlechternde Lungenfunktion. Bisherige Erfahrungen bei der LTx zeigen, dass bei COPD-Patienten primär zwar die Lebensqualität, nicht jedoch die statistische Lebenserwartung zu verbessern ist (Fujimoto et al. 2003, National Emphysema Treatment Research Group 2003). Die LVR ist bei α_1 -Antitrypsin-Mangelpatienten wegen fehlendem Therapieerfolg nicht indiziert.

Evidenz der Therapieempfehlungen

| | Evidenzgrad | Empfehlungsstärke |
|--|-------------|-------------------|
| Antitussiva | | |
| Codein | II-b | C |
| Dextromethorphan, Noscapin, | II-b | C |
| Eprazinon, Levodropizin, | bis III | |
| Clobutinol | | |
| Sekretolytika/Mukoregulanzien | | |
| N-Acetylcystein, Ambroxol | II-a | C |
| Carbocystein, Cineol | II-b | C |
| COPD-Pharmakotherapie (stabile Erkrankungsform) | | |
| β_2 -Agonisten | I-a | A |
| Anticholinergika | I-a | A |
| inhalative Steroide | II-a | B |
| Theophyllin | II-b | C |
| O2-Langzeittherapie | I-a | A |
| Nikotinabstinenz | I-a | A |
| COPD-Pharmakotherapie (Exazerbation) | | |
| Systemische Steroide (Therapiedauer: 14 Tage) | I-a | A |
| Antibiotika bei purtridem Sputum | II-a | B |
| Bronchiolitis | | |
| Ribavirin bei viraler Genese | I-b | A |
| Antibiotikatherapie bei bakterieller Genese | I-b | A |

Literatur

- Ball P, Harris M, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61–68
- Barnes P J. Inhaled Corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 342–344
- Bolser D C. Cough suppressant and pharmacologic expectorant therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 238–249
- Braman S S. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 95–103
- Burge P S, Calverley P M A, Jones P W, Spencer S, Anderson J. Randomised, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297–1303
- Calverley P M A, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919
- Decramer M, Rutten-von Molken M P M H, Dekhuijzen P N P, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman M S, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548
- Fujimoto T, Teschler H, Hillejan L, Zaboura G, Stamatis G. Long-term results of lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 21: 483–488
- Gillissen A, Buhl R, Kardos P, et al. Management der akuten Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch Med Wschr* 2003; 128: 1721–1727
- Gillissen A, Tasci S, Ewig S, Schäfer H, Zielen S, Sinn und Unsinn von Antitussiva. *Internist* 2001; 42: 134–142
- GOLD Executive Committee. Global initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.com 2006
- Gompertz S, O'Brien C, Bayley D L, Hill S L, Stockley R A. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1112–1119
- Grunsvan P M, Schayck van C P, Derenne J P, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7–14
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, et al. S3-Leitlinie zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 2005; 59: 612–664
- Hurt R D, Sachs D P, Glover E D, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195–1202
- Irving R S, Boulet L-P, Cloutier M M, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133–181

- Jorenby D E, Leischow S J, Niedes M A, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685–691
- Juergens U R, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-Cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Resp Med* 2003; 97:250–256
- Kardos P, Gebhardt T, Decot E. Chronisch persistierender Husten (CPH): Therapie. *Pneumologie* 1995; 49:47–54
- Köhnlein T, Welte T (Hrsg). Alpha-1 Antitrypsin-Mangel. Bremen-London-Boston: Uni-Med Verlag AG; 2003; 1–111
- Reference ID:**
- Magnussen H, Goeckenjan G, Köhler D, et al. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2001; 55:454–464
- Nannini L, Lasserson T J, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD003794
- National Emphysema Treatment Research Group, National. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059–2073
- National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of adults with chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. www.nice.org.uk/2004
- Niewoehner D E, Collins D, Erbland M L. Relation of FEV₁ to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1201–1205
- Niewoehner D E, Erbland M L, Deupree R H, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941–1947
- Noord van J A, Aumann J, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:214–222
- Paggiaro P L, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351:773–780
- Scanlon P D, Connell J E, Waller L A, Altose M D, Bailey W C, Buist A S. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:381–390
- Schäfer H, Ewig S, Gillissen A. Therapie der schweren Exazerbation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Intensivmed* 2000; 37:176–186
- Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498–1505
- Szafranski W, Ramirez A, Menga G, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74–81
- Valk van der P, Monninkhof E, Palen van der J, Zielhuis G, Heerwaarden van C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1358–1363
- Vestbo J, Pauwels R A, Anderson J A, Jones P W, Calverley P M A. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:301–304
- Vestbo J, Sørensen T, Langer P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 355:1819–1823
- Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfectionen. Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Deutschen Atemwegsliga. *Chemotherapie J* 2000; 9:3–23
- Worth H, Buhl R, Cegla U, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem(COPD). *Pneumologie* 2002, 56: 704–738