

ONLINE ERSCHIENEN AM 01.04.2018

# Update COPD: Neue Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der chronisch obstruktiven Bronchitis und des Lungenemphysems

CA Dr. med. Bernd Seese, MÜNNErSTADT

## Zusammenfassung

Mit dem GOLD-Report 2017 wurden grundlegende Änderungen hinsichtlich Diagnose, Management und Prävention der COPD veröffentlicht. Die neue deutschsprachige COPD-Leitlinie orientiert sich in weiten Teilen an den internationalen Empfehlungen, ergänzt diese jedoch um einige „deutsche Besonderheiten“. Übernommen wurde u. a. die Schweregradeinteilung. Die überarbeitete Vierfeldertafel klassifiziert Patienten nach Symptomen und Exazerbationshistorie in vier Gruppen von A bis D. Die Lungenfunktion bleibt zwar wichtig für die Diagnose und Prognose, verliert aber ihre Bedeutung in der Therapiesteuerung.

Das Rückgrat der medikamentösen Behandlung stellt die Bronchodilatation dar. Therapienaive Patienten erhalten initial einen Bronchodilatator. Für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik kommt von Beginn an eine duale

Kombination aus LABA + LAMA infrage. Der Stellenwert der inhalativen Kortikosteroide (ICS) wurde deutlich reduziert. ICS sollen erst dann eingesetzt werden, wenn Patienten unter LABA/LAMA weiter exazerbieren. Kommt es unter ICS-Gabe diesbezüglich zu keiner Besserung, wird eine Deeskalation, also das Absetzen von ICS, empfohlen.

## Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung ...

- kennen Sie die Bedeutung der COPD im 21. Jahrhundert,
- kennen Sie die wichtigsten Diagnoseschritte und häufigsten Komorbiditäten der COPD,
- kennen Sie die neue Klassifikation der COPD in die Kategorien A bis D,
- kennen Sie die wichtigsten Studien zum Einsatz von LAMA, LABA und ICS sowie deren Kombination bei COPD.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Videovortrag (Webcast) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit **2 CME-Punkten** zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)

Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung durch unseren Fortbildungspartner Thoraxzentrum Bezirk Unterfranken, MÜNNErSTADT.

## Einleitung

Die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem sind eine Erkrankung, die in unserem Jahrhundert noch deutlich an Bedeutung gewinnen wird. Schätzungen zufolge sind in Deutschland ca. 13 Prozent der über 40-Jährigen von der COPD betroffen. Die Dunkelziffer ist wahrscheinlich dreimal so hoch, weil viele Patienten noch nicht erkannt sind. In Schwellenländern der Dritten Welt, mit ihrer hohen Luftschadstoffbelastung aufgrund fossiler Brennstoffe, dürfte die Zahl der COPD-Patienten noch wesentlich höher sein [1, 2].

Um zur richtigen Diagnose zu gelangen und eine korrekte Behandlung durchzuführen, hilft die sogenannte „GOLD-Leitlinie“ [3]. Die nun veröffentlichte deutschsprachige COPD-Leitlinie lehnt sich in weiten Teilen an GOLD an [4].

## COPD-Definition

Die Definition der COPD hat sich in den letzten 20 Jahren immer wieder verändert, wurde aktualisiert und an die jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst. Die aktuelle Definition der DGP/Atemwegsliga aus dem Jahr 2018 beschreibt die COPD als eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion, die assoziiert ist mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können dabei den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen.

## Problem Diagnosezeitpunkt

Die Diagnose COPD wird in der Praxis häufig erst verspätet gestellt. Ein bedeutender Risikofaktor ist das inhalative Zigarettenrauchen. Der Raucher hat typischerweise seinen

morgentlichen Husten und Auswurf. Er nimmt diese Beschwerden häufig lange Zeit nicht ernst. Schließlich sucht er doch einen Arzt auf, weil die Beschwerden wie giemende Atemgeräusche oder gehäufte Infekte hinzukommen. Zu diesem Zeitpunkt hat er in den meisten Fällen schon erheblich und irreversibel an Lungenfunktion eingebüßt [5–7].

Dabei ist die Diagnose oder die Verdachtsdiagnose vergleichsweise leicht zu stellen. Beantwortet ein Patient die drei Fragen „Sind Sie älter als 40 Jahre?“, „Rauchen Sie oder haben Sie früher geraucht?“, „Haben Sie häufig Husten und Atemnot?“ mit „Ja“, kann die Diagnose COPD bereits mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit gestellt werden [8].

Immer dann, wenn die Beschwerden Husten, Luftnot und Auswurf in Verbindung mit eventuellen Risikofaktoren bestehen, ist eine Lungenfunktionsuntersuchung erforderlich.

## Lungenfunktionsuntersuchung

Diese Spirometrie kann heutzutage in jeder Hausarztpraxis durchgeführt werden und stellt die Weichen für

die weiteren Maßnahmen. Die Abbildung 1 zeigt im linken Teil das übliche Atemmanöver. Die Atemkurve beginnt in Atemmittellage. Dann atmet der Patient tief aus und danach maximal ein. Anschließend muss er stoßartig die Luft aus den Atemwegen herauspressen. Von besonderem Interesse ist die Menge Luft, die der Patient in der ersten Sekunde ausatmen kann. Im Fluss-Volumen-Diagramm sind die Ausatmung nach oben aufgetragen und die Einatmung nach unten. Es ist wichtig, auf die korrekte Durchführung und auf eine entsprechende Eichung der Geräte zu achten. Nur so lassen sich saubere Kurven produzieren.

Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung sind typischerweise in der Fluss-Volumen-Kurve dadurch gekennzeichnet, dass ihr Spitzenfluss bei der schnellen forcier-ten Ausatmung reduziert ist, während das Einatemvolumen, das sie einatmen können, nicht wesentlich eingeschränkt ist.

Bei einer Diskrepanz zwischen  $FEV_1$  oder  $FEV_1/FVC$  und Symptomen empfehlen die deutschsprachigen Leitli-

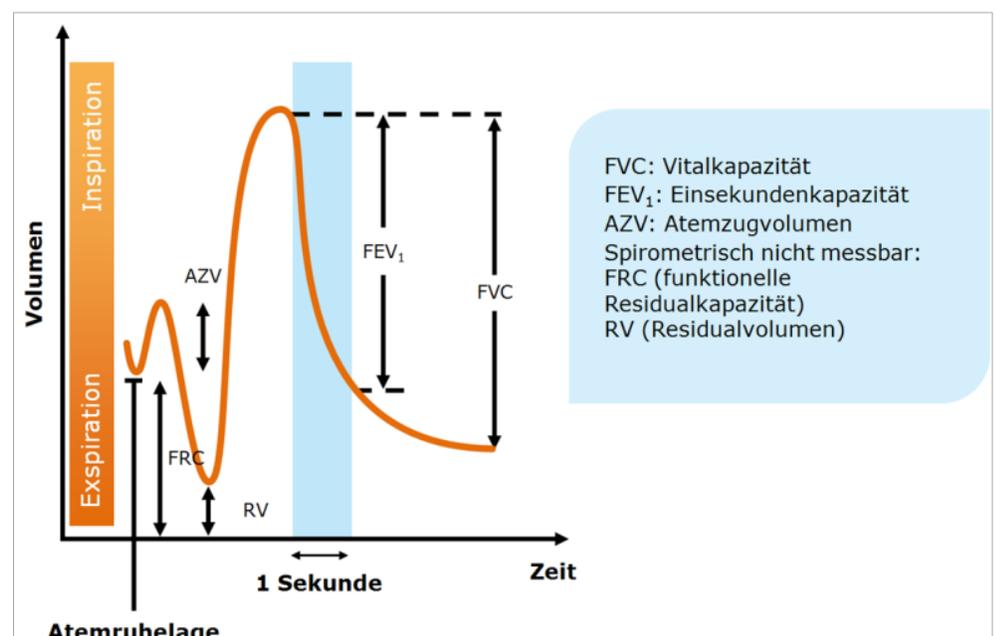


Abbildung 1: Spirometrie

nien, anders als der GOLD-Report, die COPD durch Ganzkörperplethysmographie (GKP), Blutgasanalyse (BGA), Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), Bildgebung und standardisierte Belastungstests weiter zu charakterisieren.

### COPD: Eine Systemerkrankung

Die COPD darf nicht als eine Erkrankung allein der Bronchien und Atemwege verstanden werden. Sie ist eine systemisch entzündliche Erkrankung, die die Knochen betreffen kann, durch Inaktivität begünstigt sie die Osteoporose, und durch die hohe Atemarbeit kann es zu einer zunehmenden Kachexie kommen. Besonders häufig mit betroffen ist das Herz, denn es gibt einen gemeinsamen Risikofaktor für Herz und Lunge: das Zigarettenrauchen. Auf der einen Seite entsteht die COPD, auf der anderen Seite die koronare Herzerkrankung, an deren Ende die Herzinsuffizienz steht. Herz und Lunge sind hier sehr eng verknüpft und in der Regel beide geschädigt. Die Muskulatur schwindet durch zunehmende Inaktivität.

Die Psyche leidet ebenfalls. Patienten, die Luftnot haben und sich zum Beispiel im Rahmen einer akuten Exazerbation lebensbedroht fühlen, leiden verstärkt an depressiven Störungen [9]. Die chronische Entzündung führt zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit zu einer Verstärkung der Thromboseneigung. Misst man den Querschnitt durch eine Halsschlagader, der Arteria carotis communis, kann man bei vielen COPD-Patienten schon

eine arteriosklerotische Wandveränderung erkennen mit einer Zunahme der Intimadicke als Folge des entzündlichen Systemprozesses.

### Komorbiditäten bei COPD

Die COPD ist häufig mit einem Komplex von Komorbiditäten vergesellschaftet. Im Vordergrund stehen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz, aber auch das metabolische Syndrom, Depressionen und Osteoporose. Bei Patienten mit fortgeschrittener COPD entfallen bis zu 60 Prozent der Komorbiditäten auf psychische Störungen, bedingt durch zunehmende Inaktivität, durch Rückzug aus der Tagesaktivität und durch Angststörungen.

Der unbehandelte Verlauf der COPD gleicht einer Abwärtsspirale: Die Atemnot führt dazu, dass sich die Betroffenen körperlich schonen, dass sie sich zurücknehmen. Die Folge ist ein zunehmender Muskelabbau, eine Atrophie, ein zunehmender sozialer Rückzug und damit insgesamt eine Dekonditionierung, die im mehrjähri-

gen Verlauf dann letzten Endes zur Immobilität führt [10–14].

Das Credo von GOLD lautet vereinfacht: „Sehen Sie die COPD nicht als alleinige Erkrankung der Atemwege, sondern erkennen Sie die Komorbiditäten.“ Es gilt zu behandeln, was behandelbar ist. Liegt eine Herzinsuffizienz parallel vor, muss diese zielgerichtet behandelt werden. Einer Muskelatrophie muss entgegengewirkt werden, Stoffwechselprobleme erkannt, der Osteoporose entgegengetreten und eben solche Beschwerden, wie Depression oder Angst, erkannt und zielgerichtet in eine medikamentöse oder verhaltenstherapeutische Behandlung überführt werden. Auch das Bronchialkarzinom sollte nicht übersehen werden, insbesondere wenn der Risikofaktor Zigarettenrauchen besteht.

### COPD-Klassifikation

Eine wesentliche Neuerung der GOLD-Empfehlungen von 2017 war die vereinfachte Klassifikation der COPD. Die Parameter Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Symptomgrad werden getrennt bewertet. Die Lungenfunktion bleibt zwar wichtig für die Diagnose, die Beurteilung der Obstruktion sowie die Prognose, verliert aber ihre Bedeutung in der Therapiesteuerung.

Die Einteilung der Patienten in eine der Gruppen A bis D in der Vierfeldertafel und davon ausgehend die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung richtet sich seither nur noch nach in der Vorgeschichte erlittenen Exazerbationen und der Symptomatik (Abbildung 2).

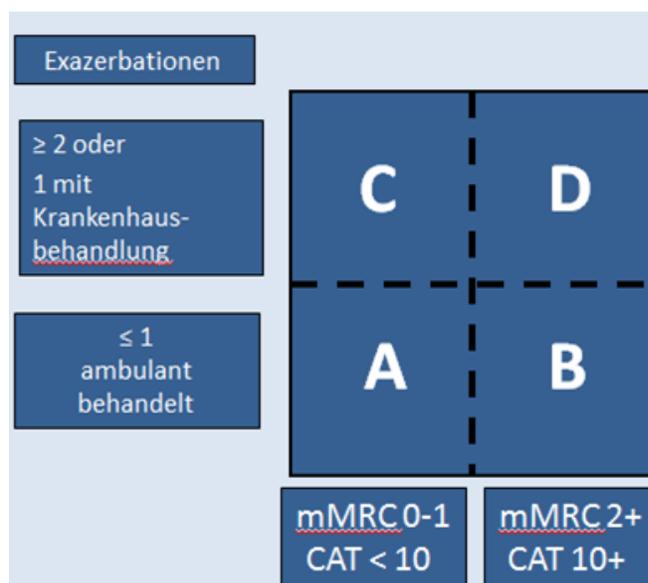


Abbildung 2: COPD-Klassifikation nach GOLD 2017

## Klinischer Algorithmus der COPD-Diagnostik

Der Ablauf der Diagnostik stellt sich wie folgt dar: Besteht in der Anamnese der Hinweis auf eine COPD, muss eine Spirometrie erfolgen. Liegt dann der Tiffeneau-Quotient, also das Verhältnis zwischen Aus- und Einatmung, unter 0,7, liegt eine Obstruktion vor. Die Messung der Einsekundenkapazität liefert den Hinweis auf den Grad der Funktionsstörung: gering, mittelgradig, schwer oder sehr schwer. Im nächsten Schritt werden Exazerbationsrate und Symptome erfragt.

In Deutschland ist es üblich, zur Symptombestimmung den COPD-Assessment-Test zu verwenden, kurz „CAT-Test“. Wenig symptomatische Patienten erreichen weniger als zehn Punkte. Diese Patienten werden der Gruppe „A“ oder „C“ zugeordnet. Höhergradig symptomatische Patienten (>10 Punkte) fallen in die Gruppen „B“ oder „D“. Alternative validierte Instrumente sind die Fragebögen mMRC (Modified Medical Research Council) und CCQ (COPD Control Questionnaire).

Die Lungenfunktion dient zur Risikoeinschätzung und zur Beurteilung, ob neben der medikamentösen Therapie noch weitere, gezielte Maßnahmen erwogen werden sollten, beispielsweise eine endoskopische Volumenreduktionsmaßnahme bei der sehr schweren COPD.

### Abfall der FEV<sub>1</sub> im Zeitverlauf

Im Verlauf der COPD-Krankheitsgeschichte findet der größte Verlust an Lungenfunktion nicht in den späten Stadien der Krankheit, sondern eher am Anfang statt. Im COPD-Stadium II kommt es zum größten Verlust an Einsekundenkapazität pro Jahr. Je früher die COPD erkannt und

therapiert wird, desto größer ist der Nutzen für den Patienten [15].

Die körperliche Aktivität der COPD-Patienten nimmt schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit ab. Abbildung 3 veranschaulicht diesen Zusammenhang. Das linke Säulendiagramm zeigt „Schritte pro Tag“, auf

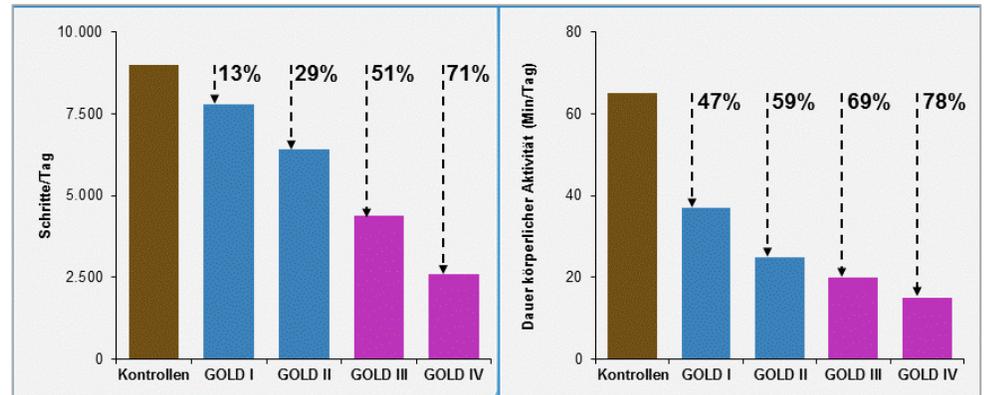


Abbildung 3: Abnahme der körperlichen Aktivität der COPD-Patienten

der rechten Seite wird die „Dauer der körperlichen Aktivität in Minuten pro Tag“ abgebildet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe – hier braun dargestellt – findet abhängig von der Funktionsklasse eine deutliche Abnahme der körperlichen Aktivität statt. Dieser Entwicklung gilt es gezielt entgegenzutreten [16].

### Ziele der COPD-Therapie

Die Behandlung der COPD verfolgt zunächst einmal das Ziel, die Atemnot zu mindern, die Krankheitsprogression soll verlangsamt und vor allem akute COPD-Exazerbationen vermieden werden.

Die COPD-Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der Therapie. Die neuen GOLD-Empfehlungen teilen COPD-Exazerbation ein in „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“, abhängig davon, welche zusätzlichen Therapiemaßnahmen erforderlich sind: „leicht“: wenn

lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden müssen, „mittelschwer“: wenn Antibiotika und systemische Steroide benötigt werden und „schwer“: wenn der Patient stationär aufgenommen werden muss.

Die Autoren der neuen deutschsprachigen S2k-Leitlinie schlagen zusätzlich vor, als „sehr schwere Exazerbationen“ solche Ereignisse zu bezeichnen, bei denen eine intensiviertere Therapie auf einer Intensivstation oder einer Intermediate Care Unit als erforderlich angesehen wird.

### Bedeutung der Exazerbation

Die Bedeutung der Exazerbationen ergibt sich aus ihrer Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Ein Patient, der mehr als drei Exazerbationen pro Jahr erlebt, zeigt eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als ein stabil eingestellter COPD-Patient, der keine COPD-Exazerbationen hat [17].

COPD-Exazerbationen erleben nicht nur Patienten mit schwergradiger Funktionsstörung. Auch in den frühen Stadien, wie der GOLD-Funktionsklasse II, kommt es bereits bei ca. 20 Prozent der Patienten zu Exazerbationen. Daher sollte auf diese Patientengruppe ebenso genau geachtet werden wie auf die hochgradig erkrankten [18].

## Medikamentöse Dauertherapie der COPD

Bei der Pharmakotherapie der COPD kommt zwei Medikamentengruppen ein besonderer Stellenwert zu: den LABA (langwirksame Betamimetika) und den LAMA (langwirksame Anticholinergika). Diese inhalativen Bronchodilatoren stellen das Rückgrat der Dauertherapie dar. Während Anticholinergika eher den Grundtonus der Bronchialmuskulatur steuern, bewirken Betamimetika darüber hinaus noch eine zusätzliche Dilatation der Bronchialwand und eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur.

Die Auswahl an verfügbaren Inhalatoren ist mittlerweile unüberschaubar groß, und es fällt mitunter schwer, sich zu orientieren. Welche Systeme sind für welchen Patienten am besten geeignet? Die verfügbaren Systeme lassen sich zunächst grob einteilen in Dosieraerosole und Pulverinhalatoren. Wo liegen nun die Unterschiede [19]?

Bei der Inhalation eines Dosieraerosols schießt Treibgas das Medikament mit relativ hoher Geschwindigkeit an die Rachenhinterwand. Damit eine entsprechende Deposition in den Atemwegen stattfindet, muss gleichzeitig die Einatmung stattfinden und sich die Stimmbänder öffnen. Diese Koordination muss sichergestellt werden.

Beim Pulverinhalator besitzt das Inhalationssystem keinen eingebauten Motor. Der Motor ist die Atemmuskulatur. Mit diesem System kann nur derjenige sinnvoll und effektiv inhalieren, der einen ausreichend inspiratorischen Atemfluss generiert. Der Vorteil ist, dass sich bei der Einatmung automatisch die Stimmlippen öffnen und der Weg in den Bronchialbaum freigegeben wird.

Die Auswahl der medikamentösen Therapie hängt also davon ab, ob der Patient das jeweilige System bedienen kann und die Funktionsweise versteht. Kann er die notwendigen Schritte „Einatmung“ und „Auslösung des Hubs“ koordinieren und hat er ausreichend Kraft, das Medikament auch tief genug zu inhalieren? Nur dann sind Pulver auch wirklich effektiv. In den Fällen, in denen das alles nicht effektiv gewährleistet ist, gibt es Hilfsmittel.

Die Verwendung von sogenannten „Spacern“ ermöglicht, dass das Dosieraerosol zunächst in eine Kammer gesprüht wird, aus der der Patient das Medikament dann in mehreren Atemzügen inhaliert. Alternativ können auch Druckluftvernebler eingesetzt werden, um Koordinationsprobleme zu umgehen. Leider stehen für die (Hilfs-)Systeme nur weniger wirksame bzw. nicht so langwirksame Medikamente zur Verfügung. Daher muss es immer das Ziel sein, die Patienten an entsprechende Dosieraerosole oder Pulverinhalatoren heranzuführen [20].

### LABA oder LAMA?

Welche Empfehlungen gibt es bezüglich des Behandlungsbeginns? Sollte ein COPD-Patient initial eher mit einem Anticholinergikum oder besser mit einem Betamimetikum behandelt werden?

Die POET-Studie konnte zeigen, dass unter dem Anticholinergikum Tiotropium die Rate der COPD-Exazerbationen geringer war, als unter dem langwirksamen Betamimetikum Salmeterol. Die Ergebnisse sprechen dafür, die Therapie zunächst mit einem LAMA zu beginnen, auch wenn beide Substanzklassen bronchodilatatorisch wirksam sind und Symptome mindern können [21].

Die INVIGORATE-Studie kam zu dem gleichen Ergebnis. Hier wurde das modernere Betamimetikum Indacaterol ebenfalls mit Tiotropium verglichen. Auch hier konnte unter dem Anticholinergikum eine bessere Reduktion der Exazerbationsrate erreicht werden [22].

### Fixe vs. freie Kombination

Mögliche Unterschiede zwischen der freien Kombination der Wirksubstanzen und der Fixkombination derselben wurden in der SHINE-Studie untersucht. Zunächst wurden die Einzelsubstanzen mit der Fixkombination verglichen. Die Verbesserung der Einsekundenkapazität mit einem LAMA – unabhängig davon, ob Tiotropium oder ein Glycopyrronium verwendet wurde – betrug ca. 200 Milliliter. Ein langwirksames Betamimetikum erreichte eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> in derselben Größenordnung. Die Fixkombination aus LAMA und LABA führte in dieser Studie zu einer deutlich stärkeren Zunahme der Einsekundenkapazität von ca. 300 Milliliter [23].

In einer weiteren Studie (QUANTIFY) wurde die Verbesserung der Einsekundenkapazität und der Vitalkapazität unter der LAMA-LABA-Fixkombination mit der freien Kombination der beiden Einzelsubstanzen verglichen. Die Fixkombination der beiden Medikamentengruppen LAMA-LABA führte zu einer Verbesserung des Anstiegs der Einsekundenkapazität und der Vitalkapazität im Vergleich zur freien Kombination [24].

### Stadiengerechtes Vorgehen

Die Empfehlungen für die Initiierung und Eskalation bzw. Deeskalation der Therapie richten sich, wie bereits dargestellt, nach dem Ausmaß der Symptomatik und der Exazerbationsanamnese. Patienten mit relativ ge-

ringer Symptomatik sowie maximal einer Exazerbation im Vorjahr, die nicht zu einer stationären Behandlung geführt hat (GOLD A), sollten initial mit einem kurz- oder langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden (Abbildung 4).

Patienten mit deutlicher Symptomatik und höchstens einer Exazerbation im Vorjahr, die nicht zu einer stationären Behandlung geführt hat, sollen mit einem LABA oder LAMA behandelt werden. Bei schwerer Symptomatik kann die Therapie auch von Beginn an mit zwei Bronchodilatatoren aus den unterschiedlichen Klassen initiiert werden. Auch ist eine

Patienten mit erheblicher Symptomatik (z. B. CAT  $\geq 10$ ) (Gruppe D) sollte von Beginn an mit einer dualen Bronchodilatation mit LAMA + LABA behandelt werden

**Eskalation und Wechsel**

Kommt es unter der Vorbehandlung mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA + LABA) zu weiteren Exazerbationen, sind zwei alternative Behandlungspfade zu erwägen:

- a) Die Eskalation zu einer Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS oder
- b) ein Wechsel zur Kombinationstherapie mit LABA/ICS (Abbildung 4).

auch noch nach zwölf und nach 26 Wochen [25]. Ähnlich positiv wirkte sich die LABA-LAMA-Fixkombination hinsichtlich der Senkung von COPD-Exazerbation aus. Die LABA-LAMA-Kombination führte zu einer stärkeren Senkung der Exazerbationsrate verglichen mit dem Betamimetikum in Verbindung mit einem inhalativen Steroid [25].

Die Kombination LAMA-LABA stellt das Rückgrat der Therapie bei den fortgeschrittenen Stadien der COPD dar. Hierzu stehen gegenwärtig vier Fertigarzneimittel zur Verfügung (Abbildung 5).

**FLAME-Studie**

Auch die FLAME-Studie hat die Kombination LAMA-LABA mit der Kombination LABA plus inhalatives Steroid verglichen. Die Untersuchung konnte ebenfalls zeigen, dass die LAMA-LABA-Fixkombination zu einer stärkeren Senkung der Exazerbationsrate führt und somit einen Vorteil in der Therapie darstellt [26]. Diese Vorteile der Kombination – in der Studie wurde Indacaterol/Glycopyrronium verwendet im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason – ziehen sich durch sämtliche Subgruppen durch: Geschlecht, Schwere der COPD, Rauchverhalten und weitere.

Medikamentöse Dauertherapie der COPD	
Symptome - Ausmaß der Lungenfunktions-einschränkungen berücksichtigen	Medikamentöse Therapie
Wenig (z. B. CAT < 10) GOLD Gruppe A	- Keine - SABA + SAMA (initial) - LABA oder LAMA
Viel (z. B. CAT $\geq 10$ ) GOLD Gruppe B	- LABA oder LAMA - LABA + LABA
<b>Exazerbationen &gt; 1 oder Exazerbation mit Hospitalisierung GOLD Gruppen C und D</b>	
Nicht vorbehandelt	LAMA oder LAMA + LABA
Vorbehandelt	LAMA + LABA
Eskalation/Wechsel	
	LABA + ICS → LAMA + LABA + ICS
	± Roflumilast (Phänotyp chronische Bronchitis)

Abbildung 4: Stufentherapie bei COPD nach S2k-Leitlinie 2018

Eskalation bei nicht ausreichender Symptomkontrolle möglich.

Bei bisher unbehandelten Patienten mit mehr als einer Exazerbation im letzten Jahr oder einer Exazerbation, die zu einer stationären Behandlung geführt hat, sollte die Therapie vorzugsweise mit einem LAMA begonnen werden. Sollte es unter der Monotherapie mit einem LAMA zu weiteren Exazerbationen kommen, sollte ein LABA hinzugefügt werden. Bei

**LABA-LAMA vs. LABA-ICS**

In der LATERN-Studie wurde die LABA-LAMA-Fixkombination mit der Kombination aus LABA und einem inhalativen Kortikoid untersucht. Die LABA-LAMA-Fixkombination zeigte sich der LABA-ICS-Kombination in puncto Verbesserung der Einsekundenkapazität klar überlegen. Die Überlegenheit zeigte sich nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern

**ICS bei COPD**

Die Effekte von Kortikosteroiden auf die pulmonale und systemische Inflammation der COPD sind limitiert, aber sie verursachen Nebenwirkungen und begünstigen das Auftreten von Pneumonien. In Deutschland haben in der Vergangenheit etwa sieben von zehn COPD-Patienten inhalative Steroide erhalten, obwohl diese Therapie nur in maximal 20 Prozent der Fälle indiziert war.

Die Risikoerhöhung für das Auftreten einer Lungenentzündung infolge einer Therapie mit inhalativen Steroiden ist stark dosisabhängig. Abhängig davon, ob Steroide bei der COPD niedrig, moderat oder hochdosiert verabreicht werden, steigt das Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung an [27].

Im Jahr 2014 untersuchten Forscher im Rahmen der WISDOM-Studie, was passiert, wenn man Patienten mit COPD, die auf ein inhalatives Steroid eingestellt sind, dieses stufenweise entzieht. Die Studie konnte eindrucksvoll zeigen, dass sich die Exazerbationsrate nach Reduktion und Absetzen der inhalativen Steroide nicht verändert im Vergleich zu den Patienten, die das Steroid weiter erhalten haben [28].

Der Stellenwert der inhalativen Steroide zwischen Asthma und COPD muss sich in Zukunft so verteilen, dass ein Asthmapatient, der symptomatisch ist, zwingend ein inhalatives Steroid erhält, der COPD-Patient jedoch kritisch betrachtet werden muss, ob ein inhalatives Steroid für ihn von Nutzen ist.

Inhalative Steroide sind keine Basistherapie bei der COPD – im Unterschied zum Asthma. Dennoch sollte ihr Einsatz im Rahmen einer Therapieeskalation indiziert sein, wenn Patienten trotz der dualen Bronchodilatation (LAMA+LABA) gehäuft exazerbieren (Abbildung 4). Ebenfalls sinnvoll erscheint der Einsatz bei Patienten, die Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bieten. Studien legen nahe, dass die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Sputum oder im Blut als Biomarker für den Effekt auf die Exazerbationsrate dienen kann. Als Grenzwert gelten hier 300 bis 350 pro Mikroliter.

	Substanz	Handelsname	Wirkdauer [h]
<b>LABA</b>	Formoterol	<i>Foradil<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup></i>	12
	Indacaterol	<i>Onbrez<sup>®</sup></i>	24
	Olodaterol	<i>Striverdi<sup>®</sup></i>	24
	Salmeterol	<i>Aeromax<sup>®</sup>, Serevent<sup>®</sup></i>	12
<b>LAMA</b>	Acclidinium	<i>Eklira<sup>®</sup>, Bretaris<sup>®</sup></i>	12
	Glycopyrronium	<i>Seebri<sup>®</sup></i>	24
	Tiotropium	<i>Spiriva<sup>®</sup></i>	24
	Umeclidinium	<i>Incruse<sup>®</sup></i>	24
<b>Fixkombination LABA/LAMA</b>	Acclidinium/Formoterol	<i>Brimica Genuair<sup>®</sup></i>	12
	Indacaterol/Glycopyrronium	<i>Ultibro<sup>®</sup></i>	24
	Umeclidium/Vilanterol	<i>Anoro<sup>®</sup></i>	24
	Tiotropium/Olodaterol	<i>Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup></i>	24

Abbildung 5: Einzeldosis und Wirkdauer der wesentlichen Medikamente bei der Behandlung der COPD

Bei Patienten der GOLD-Gruppen A und B, die auf ein inhalatives Steroid eingestellt sind und einen stabilen Krankheitsverlauf ohne gehäufte Exazerbationen haben, sollte versucht werden, das inhalative Steroid zu reduzieren bzw. ganz abzusetzen. Dies kann auf einen Schlag erfolgen und muss nicht wie bei der systemischen Gabe ausgeschlichen werden.

Wenn inhalative Steroide bei der COPD eingesetzt werden, dann vorzugsweise in einer niedrigen Dosierung. Die Dosis-Wirkungs-Kurve bei den inhalativen Steroiden verläuft tendenziell flach. Daher gilt hier nicht die Regel „viel hilft viel“, sondern „viel verursacht mehr Nebenwirkungen“. Bisher sind keine Studien publiziert worden, die einen Vorteil der Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS gegenüber der Therapie mit LAMA/LABA bzgl. der Exazerbationsprophylaxe belegen.

### PDE-4-Inhibitoren

Als weitere Option zur Vermeidung von Exazerbationen kann bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> <50 Prozent des Solls und chronischer Bronchitis der

Einsatz des Phosphodiesterase-4-Hemmers Roflumilast in Betracht gezogen werden. PDE-4-Inhibitoren erhöhen cAMP und vermindern die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und die Migration von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege. In der REACT-Studie konnte Roflumilast die Rate an schweren Exazerbationen in einer Größenordnung von 20 bis 25 Prozent senken [29]. Die Verbesserung der Lungenfunktion ist ebenfalls statistisch nachvollziehbar. Sie liegt in einer Größenordnung von ca. 50 Milliliter. Verglichen mit einem Anticholinergikum, einem Betamimetikum oder der Fixkombination aus beiden ist der Zugewinn an Einsekundenkapazität durch Roflumilast jedoch eher gering. Der entscheidende Stellenwert dieses Medikaments ist die Minderung der Exazerbationsrate [30, 31].

Die akute Exazerbation der COPD muss zwingend mit systemischen Steroiden behandelt werden. Diese Therapie sollte jedoch kurz geplant werden. Eine langfristige Therapie der COPD-Patienten mit systemischen Steroiden führt zu einer erhöh-

ten Sterblichkeit und sollte daher vermieden werden [32].

### Bildnachweis:

© sector\_2010 - Fotolia.com

### Literatur:

1. Geldmacher H et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Dec;133(50):2609-14
2. Buist AS et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741–50
3. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2017 Report. <http://goldcopd.org/>
4. Vogelmeier C et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Seit 25.1.2018 online bei [www.awmf.org](http://www.awmf.org)
5. Reynolds RJ et al. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. *J Respir Dis* 1982;3:41
6. Jousilathi P et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348:567–72
7. Behar S et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1992;93:637–41
8. Kögler H et al. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions *Respir Med* 2010 Jul;104(7):1012–9
9. Kunik ME et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205–11
10. Gysels M et al. Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:451–60
11. ZuWallack R. How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. *COPD* 2007;4:293–7
12. Reardon JZ et al. Functional Status and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 2006;119:32–7
13. Pitta F et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536–44
14. Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995;107:187s–93s
15. Tantucci C. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95–9
16. Troosters T et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir Med* 2010;104:1005–11
17. Soler-Cataluna JJ et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925–31
18. Hurst et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1128–38
19. Voshaar T. Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription. *Pneumologie* 2001;55: 579–86
20. Matthys H. Asthma therapy with topically active steroids. *Internist* 1995;36:1005-9
21. Vogelmeier C. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *NEJM* 2011;364:1093–1103
22. Decramer ML et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524–33
23. Bateman ED et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 Dec;42(6):1484–94
24. Buhl R et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax*. 2015 Apr;70(4):311–9
25. Zhong et al. Efficacy and safety of QVA149 compared with salmeterol/fluticasone combination (SFC) in Chinese patients with moderate-to-severe COPD: A subgroup analysis from the LANTERN study. *Eur Respir J* 2015 46:PA990
26. Wedzicha JA. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374:2222–34
27. Yawn BP et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis *International Journal of COPD* 2013;8 295–304
28. Magnussen H et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014 Oct 2;371(14):1285–94
29. Pasquale MK et al. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:757–64
30. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695–703
31. Calverley PM et al. REACT (Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154–61
32. Groenewegen KH et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124: 459–67

# Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

## ? Welche Aussage zur Inzidenz der COPD ist richtig?

- Etwa jeder 8. über 40-Jährige in Deutschland ist von COPD betroffen.
- Jede 6. Frau in Deutschland leidet unter COPD.
- Etwa jeder 4. über 40-Jährige in Deutschland ist von COPD betroffen.
- In den Ländern der Dritten Welt ist die COPD bislang noch kaum verbreitet.
- Etwa die Hälfte der über 50-Jährigen in Deutschland ist von COPD betroffen.

## ? Welche Aussage zur COPD-Definition trifft NICHT zu?

- Die COPD ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion.
- Die COPD ist eine behandelbare Erkrankung.
- Exazerbationen und Komorbiditäten spielen bei der COPD keine Rolle.
- Die COPD ist assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen.
- Die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen kann eine COPD auslösen.

## ? Mit welcher Untersuchungsmethode kann eine Atemwegsobstruktion am sensitivsten erfasst werden?

- Ruhe-EKG
- Pulsoxymetrie
- Doppler-Sonografie
- Spirometrie mit forcierter Ausatmung
- Röntgen-Thorax

## ? Wofür steht die Abkürzung FEV<sub>1</sub>?

- Für das insgesamt bei forcierter Expiration ausgeatmete Volumen
- Für das maximale in einer Sekunde bei forcierter Expiration ausgeatmete Volumen
- Für das maximale in einer Minute bei forcierter Expiration ausgeatmete Volumen
- Für das durchschnittliche in einer Minute bei Ruheatmung bewegte Gasvolumen
- Für das nach einer ruhigen Ausatmung maximal zusätzlich ausatembare Volumen

## ? Ab welchem Wert des Tiffeneau-Index wird eine obstruktive Ventilationsstörung definiert?

- <1
- <0,9
- <0,8
- <0,7
- <0,6

## ? Welche der nachfolgenden Erkrankungen gehört NICHT zu den typischen Komorbiditäten von COPD-Patienten?

- Hypertonie
- Multiple Sklerose
- Metabolisches Syndrom
- Herzinsuffizienz
- Depression

## ? Wie viele COPD-Patienten erhalten hierzulande eine inhalative Kortisontherapie (ICS), obwohl keine Indikation besteht?

- ≤10 %
- 20–35 %
- 40–55 %
- 65–75 %
- 85–90 %

## ? Für die neue COPD-Klassifikation gilt NICHT:

- Ein CAT-Score von 2 führt zu A oder C.
- Mehr als zwei Exazerbationen führen zu C oder D.
- FEV<sub>1</sub> 50–70 % führt zu A oder C.
- Eine krankenhauspflichtige Exazerbation führt zu C oder D.
- Ein CAT-Score von 10 führt zu B oder D.

## ? Welche Wirkstoffkombination besteht NICHT aus LABA/LAMA?

- Acclidinium/Formoterol
- Formoterol/Budesonid
- Indacaterol/Glycopyrronium
- Umeclidium/Vilanterol
- Tiotropium/Olodaterol

## ? Welche Aussage zum Stellenwert der inhalativen Kortikosteroide (ICS) ist FALSCH?

- Die Hinzunahme eines ICS sollte immer dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Asthmakomponente vorliegt.
- Kommt es unter der Vorbehandlung mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA + LABA) zu weiteren Exazerbationen, kann die Eskalation zu einer Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS erwogen werden.
- Eine Langzeittherapie mit ICS ist mit einem erhöhten Pneumonierisiko assoziiert.
- Die FLAME-Studie konnte zeigen, dass eine LABA/ICS-Kombination einer LAMA/LABA-Kombination signifikant überlegen ist.
- Bei Patienten der GOLD-Gruppen A und B, die auf ein inhalatives Steroid eingestellt sind und einen stabilen Krankheitsverlauf ohne gehäufte Exazerbationen haben, sollte versucht werden, das inhalative Steroid zu reduzieren bzw. ganz abzusetzen.