

ONLINE ERSCHIENEN AM 01.04.2017

UPDATE COPD: GOLD-Empfehlungen 2017

CA Dr. med. Bernd Seese, MÜNNESTADT

Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine verbreitete, vermeidbare, aber auch behandelbare Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine persistierende Einschränkung des Atemflusses und anhaltende Atemwegsbeschwerden.

Mit dem GOLD-Update 2017 wurden nun grundlegende Änderungen hinsichtlich Diagnose, Management und Prävention der COPD veröffentlicht. Eine ganz wesentliche Änderung betrifft die Schweregradeinteilung. Die überarbeitete Vierfeldertafel klassifiziert Patienten nur noch nach Symptomen und Exazerbationshistorie (Kategorien A–D). Die Funktionsklasse wird in der GOLD-Matrix hingegen nicht mehr berücksichtigt.

Die medikamentöse Behandlung richtet sich nicht mehr nach der Einschränkung der Lungenfunktion (FEV_1), sondern nach Symptomgrad und nach Exazerbationsrate. Zudem eröffnet die

neue GOLD-Leitlinie Eskalationskonzepte sowie eine Deeskalationsstrategie, die das Absetzen von inhalativen Glukokortikoiden (ICS) betrifft.

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 Schweregradeinteilung 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,
- wissen Sie, welche medikamentösen Behandlungsstrategien Ihnen stadiengerecht zur Verfügung stehen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Video-vortrag (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

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

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

Einleitung

Die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem sind eine Erkrankung, welche 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 [1,30].

Um zur richtigen Diagnose zu gelangen und eine korrekte Behandlung durchzuführen, hilft die sogenannte „GOLD-Leitlinie“. „GOLD“ bezeichnet eine weltumspannende Initiative, die sich um Diagnose und Therapie und Leitlinienerstellung für die Behandlung der COPD kümmert.

COPD-Definition – alt und neu

Die Definition der COPD hat sich in den letzten 20 Jahren immer wieder verändert, wurde aktualisiert und an die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst. Die aktuelle Definition beschreibt die COPD als eine verbreitete, vermeidbare, aber auch behandelbare Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine persistierende Einschränkung des Atemflusses und von anhaltenden Atemwegsbeschwerden, die sich zurückführen lassen auf eine Störung im Bereich der Atemwege, aber auch des Lungengewebes, und die typischerweise zurückzuführen ist auf inhalative Noxen.

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 ein wenig Auswurf. Er nimmt diese Beschwerden 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. [2,3,4]

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 man bereits mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass der Betroffene eine COPD hat. [5]

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

Spirometrie

Diese Spirometrie kann heutzutage in

jeder Hausarztpraxis durchgeführt werden und stellt die Weichen für die weiteren Maßnahmen.

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 der Ausatmen kann.

Im Fluss-Volumen-Diagramm ist die Ausatmung nach oben aufgetragen, 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.

Und Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung sind typischerweise in der Fluss-Volumen-Kurve dadurch gekennzeichnet, dass ihr Spitzenfluss bei der schnellen forcierten Ausatmung reduziert ist, während das Einatemvolumen, das sie

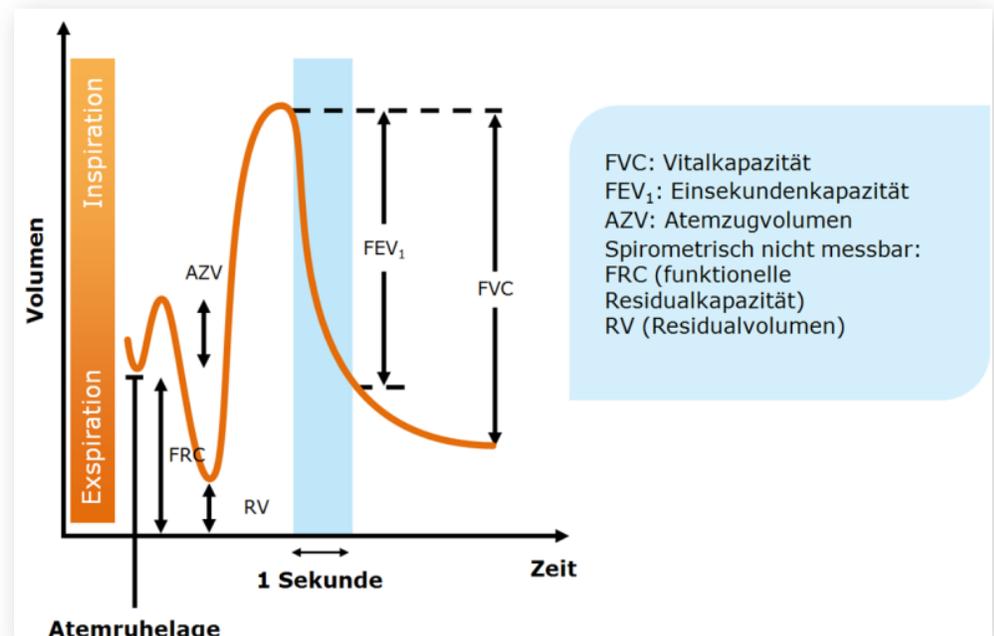


Abbildung 1: Spirometrie

einatmen können, nicht wesentlich eingeschränkt ist.

COPD: Eine Systemerkrankung

Die COPD darf nicht als eine Erkrankung allein der Bronchien und Atemwege verstanden werden. Sie ist eine systemisch entzündliche Erkrankung, welche 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. Die chronische Entzündung führt zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit zu einer Verstärkung der Thromboseneigung. Misst man den Querschnitt durch eine Halsschlagader, der 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

In der Regel haben wir es bei einem COPD-Patienten nicht mit einer umschriebenen Erkrankung zu tun, sondern mit einem Komplex von Komorbiditäten. Im Vordergrund stehen Erkrankungen wie Bluthochdruck,

metabolisches Syndrom, Depression, koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz und Angststörungen.

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 mehrjährigen Verlauf dann letzten Endes zur Immobilität führt. [7,8,9,10,11]

Das Credo der neuen GOLD-Leitlinie 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-Schweregradeinteilung

Mit welchen Neuerungen warten die GOLD-Empfehlungen von 2017 auf? Ganz wesentlich ist, dass sich die Schweregradeinteilung geändert hat. In der früheren GOLD-Leitlinie gab es

die Vierfeldertafel mit den Schweregraden A, B, C, D. Daneben wurde die Lungenfunktionseinschränkung angegeben als „leichtgradige“, „mittel-schwere“, „schwere“ oder „sehr schwergradige Funktionsstörung“, in Abhängigkeit davon, wie sehr die Einsekundenkapazität eingeschränkt ist. Und schließlich wurde der Symptom-Score gebildet.

In Deutschland ist es üblich, den COPD-Assessment-Test zu verwenden, auch „CAT-Test“ genannt. Entsprechend erfolgte in der Vierfeldertafel – in der Vergangenheit – die Einteilung zuerst nach den Symptomen. Handelt es sich um einen wenig symptomatischen Patienten? Hat er weniger als 10 Punkte im CAT-Test? Dann fiel er in die linke Spalte „A–C“. Hat er viele Symptome, dann fiel er in die Spalte „B–D“. Anschließend musste berücksichtigt werden, wie sehr seine Funktionsklasse in der Lungenfunktion eingeschränkt ist. Das ist die linke Reihe mit den Funktionsschweregraden I, II, III, IV. Das heißt, war der Patient gering funktionell eingeschränkt, dann fiel er in die untere Reihe, war seine Lungenfunktion schwergradiger eingeschränkt, dann fiel er in die obere Reihe. Und als dritte Entität musste noch die Anzahl der Exazerbationen der COPD berücksichtigt werden. War diese 0- bis 1-mal pro Jahr oder öfter als 2-mal? Dementsprechend fiel er in die obere oder untere Reihe. Diese drei Quantitäten Symptome, Lungenfunktion und Exazerbationsanzahl musste der Praktiker in diese Vierfeldertafel pressen. Dies sorgte unter Ärzten häufig für Verwirrung.

Neue Schweregradeinteilung

Das hat sich nun dahingehend geändert, dass in der Vierfeldertafel jetzt nur noch die Anzahl der Exazerbationen und nur noch der Symptomgrad

berücksichtigt wird. Die Funktionsklasse wird in der Vierfeldertafel nicht mehr mit berücksichtigt. Entscheidend ist: Die medikamentöse Behandlung richtet sich jetzt nicht mehr nach der Einschränkung der Lungenfunktion – FEV₁ –, sondern nach Symptomgrad und nach Exazerbationsrate.

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. Die Vierfeldertafel berücksichtigt nur noch Symptome und Exazerbationsgrad.

Das folgende Beispiel veranschaulicht noch einmal die Klassifikation der COPD nach GOLD 2017. Sie sehen hier einen Patienten markiert mit einer Einsekundenkapazität im Bereich zwischen 50 und 79 Prozent des Sollwertes, also GOLD 2. Dies entspricht der Funktionsklasse II. Nun zum Schweregrad: Wenn der Patient viele Symptome, also mehr als 10 Punkte im CAT-Test hat, aber keine gehäuften Exazerbationen, dann fällt er in die Gruppe B.

Entscheidend für die Auswahl der Medikamente ist nicht die Lungenfunktionseinschränkung, sondern der Symptomgrad.

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 FEV₁ 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. [12]

Die körperliche Aktivität der COPD-

samt und vor allem akute COPD-Exazerbationen vermieden werden.

Die COPD-Exazerbation ist definiert als eine akute Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden, die eine zusätzliche Therapie erfordert. Die neuen GOLD-Empfehlungen teilen COPD-Exazerbation ein in „mild“, „mittelmäßig“ und „schwergradig“, abhängig davon, welche zusätzlichen Therapiemaßnahmen erforderlich sind: „mild“ – wenn lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden müssen, „moderat“ – wenn Antibiotika und systemische

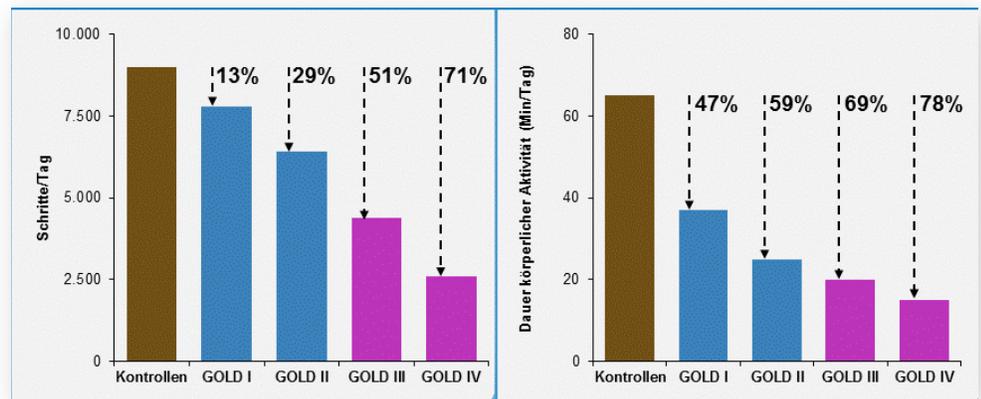


Abbildung 2: Abnahme der körperlichen Aktivität der COPD-Patienten

Patienten nimmt schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit ab. Die vorliegende Abbildung 2 veranschaulicht diesen Zusammenhang. Das linke Säulendiagramm zeigt „Schritte pro Tag“, auf der rechten Seite wurde die „körperliche Aktivität in Minuten pro Tag“ ausgeweabbildrtet. 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. [13]

Ziele der COPD-Therapie

Welche Ziele verfolgt die Behandlung der COPD? Zunächst einmal soll die Atemnot gemindert werden. Die Krankheitsprogression soll verlang-

Steroide benötigt werden und „schwergradig“ – wenn der Patient stationär aufgenommen werden muss oder eine Notfallversorgung aufsucht.

Bedeutung der Exazerbation

Warum haben Exazerbationen eine solche Bedeutung? Die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr korreliert mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Ein Patient, der mehr als drei Exazerbationen pro Jahr erlebt, hat eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als ein stabil eingestellter COPD-Patient, der keine COPD-Exazerbationen hat. [14]

COPD-Exazerbationen erleben nicht nur Patienten mit schwergradiger

Funktionsstörung. Auch in den frühen Stadien, hier 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. [15]

Inhalative Therapie bei COPD

Bei der Pharmakotherapie der COPD kommt zwei Medikamentengruppen ein besonderer Stellenwert zu: den LABAs – also den langwirksamen Betamimetika – und den LAMAs – den langwirksamen Anticholinergika. Nachfolgend wird die stadiengerechte Therapie vorgestellt sowie der Stellenwert der inhalativen Steroide, speziell bei der COPD, erläutert.

Bei der medikamentösen Therapie der COPD stehen zwei Dinge im Vordergrund: LAMA und LABA. Beide Rezeptoren im Bereich der Bronchialwand sind entscheidend, wobei die Anticholinergika eher den Grundtonus der Bronchialmuskulatur steuern, die Betamimetika darüber hinaus noch eine zusätzliche Dilatation der Bronchialwand und eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur bewirken.

Die Auswahl an Inhalatoren wird 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? [16]

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. Bedauerlicherweise stehen für diese (Hilfs-)Systeme nur weniger wirksame bzw. nicht so lang wirksame Medikamente zur Verfügung. Daher muss es immer das Ziel sein, die Patienten an entsprechende Dosieraerosole oder Pulverinhalatoren heranzuführen. [17]

LAMA oder LABA?

Welche Empfehlungen gibt es bezüglich des Behandlungsbeginns? Sollte ein Patient mit einer leicht- bis mit-

telgradigen COPD initial eher mit einem Anticholinergikum oder besser mit einem Betamimetikum behandelt werden?

Die POET-Studie gibt hierauf eine Antwort. Die Untersuchung 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. [18]

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. [19]

Therapiebeginn bei leichter und mittelschwerer COPD

Wenn eine Monotherapie begonnen werden soll, dann vorzugsweise mit einem LAMA. Die wesentlichen Medikamente, die aktuell als Anticholinergika zur Verfügung stehen, sind Acclidinium, Glycopyrronium, Umeclidinium und Tiotropium.

Bei der Behandlung der mittel- und schwergradigen COPD werden LABA und LAMA miteinander kombiniert.

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 Beta-

mimetikum erreichte eine Verbesserung der FEV₁ in derselben Größenordnung. Die Fixkombination aus LAMA und LABA führte in dieser Studie zu einer deutlich stärkeren Zunahme noch der Einsekundenkapazität von ca. 300 Milliliter. [20]

In einer weiteren Studie wurde die Verbesserung der Einsekundenkapazität

sondern auch noch nach 12 und nach 26 Wochen. [22]

Ähnlich positiv wirkt 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

wendet, im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason – ziehen sich durch sämtliche Subgruppen durch: Geschlecht, Schwere der COPD, Rauchverhalten und weitere.

Zusammenfassend lassen sich hinsichtlich der inhalativen Bronchodilatation folgende Empfehlungen aussprechen: Die Therapie der leichtgradigen COPD sollte mit Anticholinergika begonnen werden. Bei der mittelschweren und schweren COPD sind LAMA-LABA-Kombinationen der Standard, idealerweise in einer Fixkombination. Hierdurch kann eine nochmals höhere Effektivität erreicht werden im Vergleich zur Einzelinhalation der beiden Medikamente.

ICS bei COPD

Welche Bedeutung haben heutzutage noch die inhalativen Steroide? Welches sind die Probleme der inhalativen Steroide bei der COPD-Behandlung? Glukokortikoide haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Lungenfunktion, aber sie verursachen Nebenwirkungen und begünstigen das Auftreten von Pneumonien. Der Nutzen der inhalativen Steroide bei der COPD liegt in der Senkung der Exazerbationsrate.

In Deutschland haben in der Vergangenheit etwa 70 Prozent 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 niedrig, moderat oder hochdosiert Steroide bei der COPD verabreicht werden, steigt das Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung an. [24]

Im Jahr 2014 wurde die WISDOM-Studie publiziert. Die Forscher haben

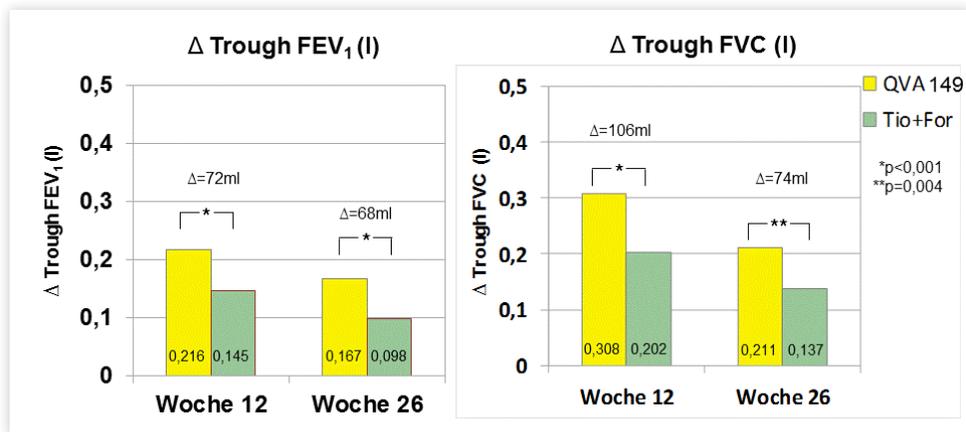


Abbildung 3: Verbesserung der Einsekundenkapazität und der Vitalkapazität unter LAMA-LABA-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der beiden Einzelsubstanzen

und der Vitalkapazität unter der LAMA-LABA-Fixkombination mit der freien Kombination der beiden Einzelsubstanzen verglichen. In der Abbildung 3 ist die Fixkombination gelb dargestellt. Die grüne Säule zeigt die Einzelsubstanzen. Die Fixkombination der beiden Medikamentengruppen LAMA-LABA führte zu einer Verbesserung des Anstiegs der Einsekundenkapazität und der Vitalkapazität im Vergleich zur freien Kombination. [21]

LABA-LAMA vs. LABA-ICS

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

mit einem inhalativen Steroid. [22]

Die Kombination LABA-LABA stellt momentan das Rückgrat der Therapie bei den fortgeschrittenen Stadien der COPD dar. Hierzu stehen aktuell die folgenden Medikamente, zur Verfügung: Glycopyrronium/Indacaterol, Umeclidinium/Vilanterol, Tiotropium/Olodaterol und Formoterol/Aclidinium.

FLAME-Studie

In der FLAME-Studie wurde nochmals die Kombination LABA-LABA mit der Kombination LABA plus inhalatives Steroid verglichen. Auch diese Untersuchung konnte zeigen, dass die LABA-LABA-Fixkombination zu einer stärkeren Senkung der Exazerbationsrate führt und somit einen Vorteil in der Therapie darstellt. [23]

Diese Vorteile der LABA-LAMA-Kombination – in der Studie wurde Indacaterol/Glycopyrronium ver-

untersucht, 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. [25]

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 kann ihr Einsatz sinnvoll sein, z. B. bei Patienten mit gehäuften COPD-Exazerbationen. Eine weitere Risikogruppe, die von einem inhalativen Steroid profitiert, sind Patienten mit erhöhten eosinophilen Granulozyten. Als Grenzwert gilt hier 300 bis 350 pro Mikroliter.

Bei anderen COPD-Patienten, die auf ein inhalatives Steroid eingestellt sind und einen stabilen Krankheitsverlauf ohne gehäufte Exazerbationen haben, sollte versucht werden, das inhalative Steroid zu reduzieren und abzusetzen. 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“.

PDE-4-Inhibitoren

Welche anti-entzündlichen Therapieoptionen bleiben nach GOLD 2017? Eine verfügbare Medikamentengruppe sind die Phosphodiesterase-4-Hemmer. PDE-4-Inhibitoren, wie zum Beispiel Roflumilast, 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. [26]

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. [27,28]

Die akute Exazerbation der COPD muss zwingend mit systemischen Steroiden behandelt werden. Aber diese Therapie sollte kurz geplant werden. Eine langfristige Therapie

der COPD-Patienten mit systemischen Steroiden führt zu einer erhöhten Sterblichkeit und sollte daher vermieden werden. [29]

Stadiengerechte medikamentöse Therapie der COPD nach Gold 2017

Die stadiengerechte medikamentöse Therapie orientiert sich an den aktuellen GOLD-Leitlinien. Die Empfehlungen eröffnen Eskalationskonzepte sowie eine Deeskalationsstrategie, die das Absetzen von inhalativen Glukokortikoiden (ICS) betrifft.

Die Auswahl der Medikamente in der COPD-Behandlung richtet sich nicht mehr nach der Lungenfunktionseinschränkung, sondern nach der Anzahl der Exazerbationen und an dem Beschwerdebild, am Symptom-Score, typischerweise gemessen im CAT-Test.

In der neuen, vereinfachten Vierfeldertafel (Abbildung 4) werden die Patienten nach Symptomen beziehungsweise Exazerbationshistorie in die Kategorien A bis D eingeteilt. Patienten, die keine gehäuften Exazerbationen haben, werden der unteren Reihe, Felder A und B, zugeordnet. Die obere Reihe, Felder C und D, ist Patienten mit vielen Exazerbationen, also mehr als zwei im Jahr, vorbehalten. In die linke Spalte fallen Patienten mit wenigen Symptomen, in die rechte Spalte diejenigen Patienten mit vermehrten Symptomen.

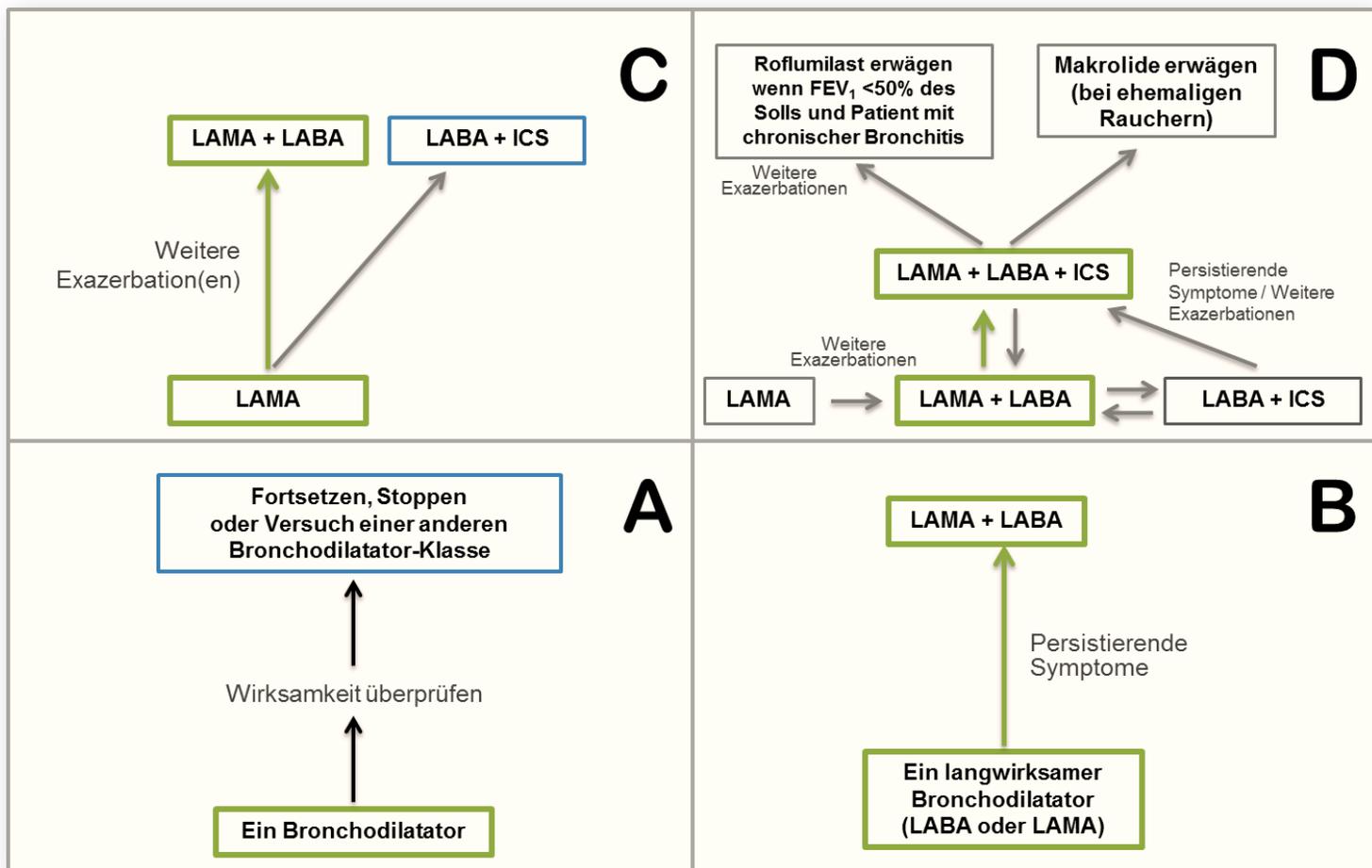


Abbildung 4: Pharmakologische Therapieempfehlungen nach GOLD. © 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, all rights reserved.

Patienten der Gruppe A werden leitliniengerecht zunächst mit einem beliebigen Bronchodilatator behandelt. Ist die Wirkung nicht ausreichend, sollte statt einem LABA ein LAMA gegeben werden. Patienten, die gehäufte Exazerbationen, aber wenige Symptome haben (Gruppe C), bedürfen einer Therapieeskalation, entweder auf eine LABA-LAMA-Kombination, oder, alternativ, auf eine LABA-ICS-Kombination.

Bei den Patienten mit gehäuften Exazerbationen und hohem Symptom-Score (Gruppe D) wird ein erheblicher Teil einer Triple-Therapie bedürfen. LAMA-LABA und bei gehäuften Exazerbationen, gerade wenn die Eosinophilen-Zahl erhöht ist, zusätzlich ein inhalatives Steroid. Lässt sich das Krankheitsbild nicht ausreichend stabilisieren, kann der

Einsatz von Roflumilast zur Senkung der Exazerbationsrate erwogen werden.

Eine weitere Möglichkeit, insbesondere wenn eine neutrophile Entzündung vorliegt, zum Beispiel wenn ein ehemaliger Raucher viele Exazerbationen hat, ist der Einsatz von Makroliden in der Langzeittherapie. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, der Schädlichkeit für das Gehör, der kardiotoxischen Nebenwirkung von Makroliden und der Zunahme von Resistenzen durch die Langzeiteinnahme von Antibiotika, kann deren Einsatz jedoch nicht generell empfohlen werden und bleibt Einzelfällen vorbehalten.

Bildnachweis:

© sector_2010 - Fotolia.com

Literatur:

1. Geldmacher H et al. DMW 2008;133:2609–2614
2. Reynolds RJ et al. J Respir Dis 1982;3:41
3. Jousilathi P et al. Lancet 1996;348:567–572
4. Behar S et al. Am J Med 1992;93:637–641
5. Kögler H et al. Respir Med 2010; 104:1012–1019
6. Kunik ME et al. CHEST 2005;127:1205–1211
7. Gysels M et al. Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of

- breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:451–460
8. ZuWallack R. How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. *COPD* 2007;4:293–297
9. Reardon JZ et al. Functional Status and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 2006;119:32–37
10. Pitta F et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536–544
11. Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995;107:187s–193s
12. Tantucci C. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7: 95–99. Published online 2012 Feb 9
13. Troosters T, Sciruba F, Battaglia S et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir Med* 2010;104:1005–1011
14. Soler-Cataluna JJ et al. *Thorax* 2005;60:925–931
15. Hurst et al. *N Engl J Med* 2010;363: 1128–1138
16. Voshaar T. *Pneumologie* 2001;55:579–586
17. Matthys H. Asthma therapy with topically active steroids. *Internist* 1995;36:1005–1009
18. Vogelmeier. *NEJM* 2011;364:1093–1103
19. Decramer ML et al. *Lancet Respir Med* 2013;1:524–533
20. Bateman ED, et al.. *Eur Respir J* 2013 May 30 [Epub ahead of print]
21. Geßner et al. QVA149 einmal täglich zeigt eine überlegene Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol: die QUANTIFY-Studie. Poster präsentiert beim DGP 2014
22. Zhong et al.. *ERJ* 2014;44 Suppl 58:P2885
23. Jadwiga A, Wedzicha. *N Engl J Med* 2016;374:2222–2234
24. Yawn BP, Li Y, Haijun Tian, Zhang J, Arcona S, Kahler KH. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013:8295–304
25. Magnussen H et al.. *NEJM* 2014;online 08. September 2014
26. Pasquale MK et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:757-764
27. Fabbri LM et al. *Lancet* 2009;374:695–703
28. Calverley PM et al. REACT (Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154–161
29. Groenewegen KH et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459–467
30. Buist AS et al. *Lancet* 2007;370:741–750

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: 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 eine vermeidbare Erkrankung.
- Die COPD ist eine behandelbare Erkrankung.
- Die COPD ist eine vollständig reversible Erkrankung.
- Die COPD ist durch persistierende respiratorische Symptome charakterisiert.
- Die COPD ist durch eine persistierende Einschränkung des Atemflusses charakterisiert.

? 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 FEV₁?

- 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
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Depression

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

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

? Für die neue COPD-Klassifikation nach GOLD 2017 gilt nicht:

- Mehr als 2 Exazerbationen führen zu C oder D.
- FEV₁ 50–70 % führt zu A oder C.
- mMRC 0–1 führt zu A oder C.
- CAT=10 führt zu B oder D.
- mMRC=2 führt zu B oder D.

? Bei welchen GOLD-Patienten kann eine inhalative Kortisontherapie (ICS) sinnvoll sein?

- A und B
- A bis D
- B und C
- A und C
- C und D

? Die neue Deeskalationsstrategie der GOLD-Empfehlungen schlägt im Einzelfall für GOLD-D-Patienten eine Deeskalation vor:

- Von einer LAMA-LABA-Kombination auf eine ICS-Therapie
- Von einer LAMA-LABA-Kombination auf eine LAMA-Monotherapie
- Von einer Triple-Therapie LAMA-LABA-ICS auf eine LABA-ICS-Kombination
- Von einer Triple-Therapie LAMA-LABA-ICS auf eine LAMA-LABA-Kombination
- Von einer LABA-ICS-Kombination auf LABA-Monotherapie