

01. August 2018

COPD: Update 2018

August 2018

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine meist progredient verlaufende Atemwegsobstruktion charakterisiert. Prognosebestimmend und Basis für die Pharmakotherapie ist das Ausmaß der Symptome und die Exazerbationshäufigkeit. Die pharmakologische Basistherapie besteht aus der inhalativen Gabe von einem oder 2 Bronchodilatoren, die durch ein inhalatives Kortikosteroid zur Reduktion einer erhöhten jährlichen Exazerbationsrate ergänzt wird. Die inhalative Triple-Therapie (duale Bronchodilatation zusätzlich zu einem inhalativen Kortikosteroid) eignet sich für Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen/Jahr. In der höchsten Risikogruppe sind alle Medikamentenkombinationen möglich, wenngleich von einer dauerhaften systemischen Kortikosteroidtherapie abgeraten wird. Nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen wie Tabakrauchentwöhnung, Influenza-/Pneumokokken-Impfungen, Rehabilitationsmaßnahmen inkl. Lungensport und Verfahren zur Lungenemphysemreduktion flankieren die Pharmakotherapie.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weltweit führende Erkrankung mit zunehmender Inzidenz. Die wichtigste Empfehlung zum Management dieser Patienten ist der jährlich überarbeitete und unter <http://goldcopd.org/> publizierte GOLD (global initiative for chronic obstructive lung disease)-Report. Dieser ist wiederum Basis für nationale Empfehlungen. Diese Übersicht stellt die aktuellen Neuerungen vor und fasst den aktuellen Stand zu Diagnostik und Therapie der COPD zusammen.

Definition

Die COPD ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Sie basiert auf einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die wiederum durch eine langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen). Die Atemwegsobstruktion fußt auf a) einer Bronchiolitis und b) auf einem Lungenemphysem, wobei beide individuell unterschiedlich zum Krankheitsbild beitragen. Die meisten der Patienten weisen die Symptome einer chronischen Bronchitis auf (1).

Risikofaktoren für eine COPD-Entwicklung sind:

- *Exogene Faktoren* (am häufigsten): Inhalative aktive und auch passive Tabakrauchexposition, berufsbedingte inhalative Noxen (Stäube, Rauche), Umweltnoxen (Emissionen), intrauterine und frühkindliche Einwirkungen (rauchende Mütter), Atemwegsinfektionen in der Kindheit, niedriger sozioökonomischer Status
- *Genuine Faktoren*: Genetische Prädispositionsfaktoren (z.B. alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel für ein Lungenemphysem), bronchiale Hyperreaktivität (schweres oder nicht adäquat behandeltes Asthma), Störungen des Lungenwachstums

Diagnostik und Erkrankungsklassifizierung

Die Diagnosestellung erfolgt anhand von:

- Anamnese: Expositionsanamnese
- Symptome: Charakterisierung der Dyspnoe, Zeichen der chronischen Bronchitis
- Lungenfunktionsprüfung: Spirometrie (FEV1/FVC $< 70\%$, oder FEV1/FVC $<$ als untere Normgrenze [lower limit of normal]) inkl. Test der Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach inhalativer Bronchodilatation (obwohl wenig prädiktiv). Die Lungenfunktionsprüfung dient zur initialen Einschätzung der

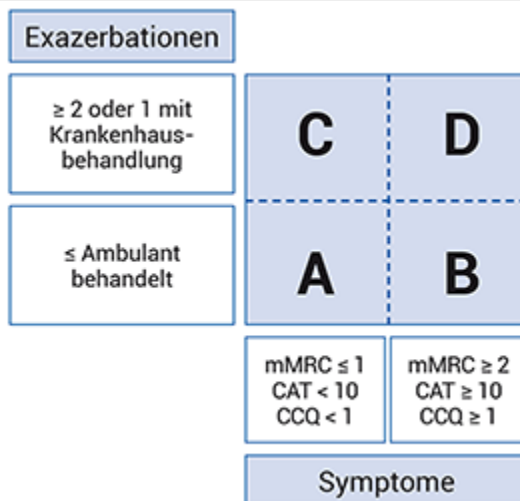
Erkrankungsschwere und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung, ist aber nicht mehr für die Therapiesteuerung relevant.

- Eine weitere Charakterisierung der Erkrankung erlauben die Ganzkörperplethysmographie, die Blutgasanalyse, die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid, Röntgenbild/Computertomographie der Lunge und standardisierte Belastungstests.

Pharmakotherapie der COPD

Die Pharmakotherapie wird in Abhängigkeit von der Symptomschwere und der Erkrankungsstabilität bzw. Instabilität eskaliert oder deeskaliert. Sie wird durch nicht-pharmakologische Behandlungsmaßnahmen wie Tabakrauchentwöhnung, Patientenschulung, Rehabilitation, in schweren Fällen eine Langzeitsauerstoff- und/oder nicht-invasive Heimbeatmungstherapie ergänzt (2). Die Lungenfunktionsverbesserung ist seit GOLD 2017 nicht mehr erklärtes primäres Therapieziel, da die Lungenfunktion als Surrogatparameter angesehen wird und die FEV1 diversen COPD-unabhängigen Einflussfaktoren unterliegt. Patienten-zentrierte Parameter, wie die Senkung der Exazerbationsrate und Verbesserung der Symptome (quantifiziert mit den CAT [COPD assessment test] oder dem mMRC [modified medical research council]) werden als für die Betroffenen bedeutungsvoller und prognostisch relevanter angesehen (2) (Abb. 1). Ungeachtet dessen, wird unverändert von den Zulassungsbehörden als medikamentöser Effektivitätsnachweis eines COPD-Präparates eine signifikante FEV1-Verbesserung als eine wichtige Voraussetzung für die Marktzulassung gefordert. Lebensqualität und physische Aktivität sind weitere wichtige Patienten-zentrierte Parameter.

Abb 1: Einteilung der COPD nach Risikogruppen (3).
CAT=COPD assessment test, mMRC=modified medical research council, CCQ=COPD control questionnaire



Pharmakotherapie

Für die Pharmakotherapie der COPD stehen 2 Wirkungsgruppen zur Verfügung:

1. Bronchodilatoren, wobei zwischen β_2 -Mimetika und den Anticholinergika differenziert wird, die in Kombination eine größere Bronchodilatation bewirken als die jeweiligen Einzelpräparate. In der Gruppe der Bronchodilatoren gibt es kurz- (z.B. Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin, Ipratropiumbromid) und langwirksame Präparate (z.B. Salmeterol, Formoterol, Tiotropiumbromid, Glycopyrroniumbromid) sowie das Theophyllin. Für die Langzeittherapie stehen 4 langwirksame inhalative β_2 -Mimetika (LABA)/Anticholinergika (LAMA) Kombinationspräparate zur Verfügung.
2. In der Gruppe der entzündlichen Präparate sind die inhalativen Kortikosteroide (z.B. Budesonid, Fluticason, Beclometasondipropionat) und der einzige in dieser Indikation zugelassene PDE4

(Phosphodiesterase 4)-Hemmer verfügbar (4-7). Inhalative Kortikosteroide (ICS) werden nur in Kombination mit einem LABA angewendet. Es stehen diverse LABA/ICS-Kombinationen in ganz unterschiedlichen Inhalationssystemen zur Verfügung.

Ende 2017 wurde die erste (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) und Anfang 2018 die zweite (Fluticason/Vilanterol/Umeclidinium) inhalative LABA/LAMA/ICS-Fixkombination (Triple) zugelassen. Beide Triple-Kombinationen senken die Exazerbationsrate und verbessern die FEV1 besser als die jeweils in den Studien verwendeten LABA/ICS bzw. LABA/LAMA-Kombinationen bzw. die LABA- respektive LAMA-Monotherapie. Eine Fix-Triple-Kombination ist einer getrennten Triple-Therapie wirkungsäquivalent (8-11).

Gemeinsames Auftreten von Asthma und COPD

Nach Möglichkeit sollte immer zwischen Asthma oder COPD differenziert werden. In ca. 10-20% ist dies aber nicht möglich; es liegt ein ACO (Asthma-COPD-Overlap) vor. Ob mehr ein Asthma- oder mehr ein COPD-Phänotyp bei der ACO-Diagnose dominiert, ist vor allem für die Entscheidung einer primären ICS-Therapie (beim Asthma) oder einem primären ggf. kombinierten Einsatz von inhalativen Bronchodilatoren (bei der COPD) und vielleicht auch für die Langzeitprognose von Bedeutung (12,13).

Sonstige medikamentöse Therapieoptionen

In den letzten 3 Jahrzehnten wurden darüber hinaus andere Substanzen eingesetzt, deren Wirksamkeit allerdings sehr unterschiedlich ist oder für die COPD nicht belegt wurde (2). Die wichtigsten sind:

- *Neodcromil und Leukotrien-Inhibitor*: Bei der COPD wirkungslos.
- *Antitussiva*: Medikamente zur Hustenhemmung werden von Patienten mit einem Husten mitunter als angenehm empfunden. Sie sind aber weder bei Patienten mit einer produktiven Bronchitis noch zur dauerhaften Therapie indiziert.
- *Mukolytika*: Vor allem N-Acetylcystein, eine Substanz mit sekretolytischen und antioxidativen Eigenschaften, wurde in diversen meist älteren Studien untersucht. Manche dieser Studien zeigten, so auch eine mit Carbocystein oder eine Untersuchung mit dem Phytopharmakon Cineol, dass im Schweregrad 2 eine Exazerbationssenkung möglich ist (14-16).
- *Immunmodulation*: Bakterienlysate, die aus den häufigsten bei respiratorischen Infekten auftretenden Bakterien produziert werden, sind in ca. 15 Studien bei Patienten mit einer COPD oder einer Bronchitis evaluiert worden. Die Heterogenität dieser Studien erlaubt keine generelle Therapieempfehlung.
- *Impfungen*: Die Ständige Impfkommission empfiehlt bei den COPD-Patienten eine präventive Pneumokokken- und eine jährliche spätherbstliche Influenza-Impfung (siehe www.rki.de).
- *Prophylaktische Langzeit-Antibiotikagabe*: Die prophylaktische Dauergabe eines Antibiotikums ist nicht empfohlen. Begründung: Die beobachteten Nachteile (Steigerung der Resistenzrate, Medikamentennebenwirkungen) überwiegen gegenüber deren Vorteile (Exazerbationsratensenkung) (3). Eine Dauertherapie von einem Jahr mit Azithromycin führte zwar zu einer Exazerbationsratensenkung, aber die Patienten litten vermehrt an Hörstörungen und es wurden im Antibiotika-Arm häufiger Keimresistenzen beobachtet (17,18).
- *Alpha-1-Antitrypsin*: Einmal im Leben sollte nach WHO-Empfehlung insbesondere beim COPD-Patient < 50 Jahren der alpha-1-Antitrypsin-Spiegel (?1-AT) im Blut bestimmt werden. Ein Serumwert von ? 11 µmol/L gilt als sicher pathologisch. ?1-AT kann bei einem Mangel substituiert werden, sofern der Patient nicht mehr raucht, eine FEV1 von 30-65% vom Sollwert mit einem beschleunigten FEV1-Abfall (? 50 ml/Jahr) vorliegt und ansonsten optimal therapiert ist. Unter diesen Bedingungen ist für die ?1-AT-Substitutionstherapie eine Verlangsamung der Emphysempredienz belegt (19-25).
- *Andere*: Vitamin D, anti-TNF? (Infliximab), Simvastatin, Akupunktur und Homeopathie wurden entweder nicht in klinischen Studien untersucht, hatten in den entsprechenden Studien keinen nachweisbaren klinischen Effekt oder es zeigten sich schwere unerwünschte Nebenwirkungen.

Wichtige nicht-pharmakologische Therapieoptionen

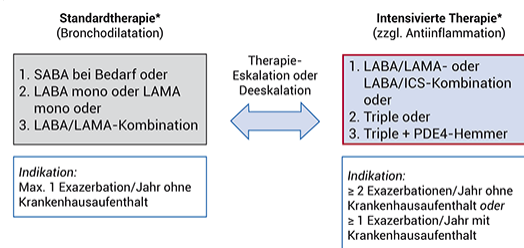
Die pharmakologische Therapie wird von nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen flankiert. Die wichtigsten sind:

- Tabakrauchentwöhnung
- Rehabilitation und physische Aktivität
- Langzeitsauerstofftherapie bei einer chronischen Hypoxie und nicht-invasive Heimbeatmung bei einer chronischen Hyperkapnie (pCO₂ > 45 mmHg)
- Nicht-pharmakologische Emphysemtherapie (z.B. Bronchialventile, Coils)
- Influenza- und Pneumokokkenimpfungen

Wichtige Tipps für die COPD-Therapie

- Die COPD wird in insgesamt 4 Risikogruppen eingeteilt (Abb. 1).
- Die Intensität der Pharmakotherapie richtet sich nach diesen Risikogruppen, lässt sich für den praktischen Alltag in simplifizierter Form in eine Standard- und eine intensivierte Therapie darstellen (Abb. 2).
 - Die Basistherapie besteht aus der inhalativen bronchodilatativen Therapie (LABA oder LAMA oder LABA/LAMA-Kombination).
 - ICS werden nur in Kombination mit einem (meist) LABA eingesetzt. Patienten mit ? 2 Exazerbationen/Jahr können auch mit einer inhalativen Triple-Kombination behandelt werden (27-29).
 - Roflumilast ist nur bei schwergradig erkrankten COPD-Patienten mit ? 2 Exazerbationen/Jahr und den Zeichen einer chronischen Bronchitis als Ergänzung zu einer inhalativen Kombinationstherapie indiziert.
- Die inhalative Medikamentenapplikation ist gegenüber anderen Applikationsformen primär vorzuziehen.
- Nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen flankieren die medikamentöse Behandlung (s.o.).

Abb. 2: Simplifizierter Algorithmus zur Pharmakotherapie der COPD. * Nach GOLD werden die Risikogruppen A-D unterschieden: A+B für max. eine und C+D für > 1 Exazerbation/Jahr (2). SAMA=kurzwirksames Anticholinergikum (short acting muscarinic antagonist), SABA=kurzwirksames ?2-Mimetikum (short acting beta2-antagonist), LABA=langwirksames ?2-Mimetikum (long acting beta2-antagonist), ICS=inhalatives Kortikosteroid (inhaled corticosteroid), PDE4-Hemmer=Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Roflumilast) (26).





Kreiskliniken Reutlingen / Ermstaklinik
Med. Klinik III Innere Medizin/Pneumologie

Stuttgarter-Str. 100
72574 Reutlingen-Bad Urach

Tel: +49 7125 159-221
Fax: +49 7125 159-276
E-Mail: gillissen_a@klin-rt.de

Literatur:

- (1) World Health Organization. WHO report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. WHO Techn Rep Ser 1961;213:14-19.
- (2) COPD-Committee. Global initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.com 2018
- (3) Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2018;72(4):253-308.
- (4) Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9971):857-866.
- (5) Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013;143(5):1302-1311.
- (6) Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised trials. *Lancet* 2009;374(9691):695-703.
- (7) Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ et al. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017;50(1). pii:1700158.
- (8) Bremner PR, Birk R, Brealey N et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018;19(1):19.
- (9) Papi A, Vestbo J, Fabbri L et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; doi:10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- (10) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; doi:10.1056/NEJMoa1713901.
- (11) Tabberer M, Lomas DA, Birk R et al. Once-Daily Triple Therapy in Patients with COPD: Patient-Reported Symptoms and Quality of Life. *Adv Ther* 2018;35(1):56-71.
- (12) Lim HS, Choi SM, Lee J et al. Responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(6):652-657.
- (13) Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015;70(7):683-91.
- (14) Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with cineole (eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Resp Research* 2009; doi:10.1186/1465-9921-1110-1169.
- (15) Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001287.
- (16) Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322(7297):1271-4.
- (17) Jund R, Mondigler M, Stammer H et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2015;135(1):42-50.
- (18) Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365(8):689-698.
- (19) Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2012;19(2):109-116.
- (20) Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respir Res* 2017;18(1):105.
- (21) Bernhard N, Bals R, Fahndrich S. Alpha-1-Antitrypsinmangel – was gibt es Neues? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(20):1467-1469.
- (22) Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9991):360-368.

- (23) Greulich T. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Disease Management and Learning from Studies. *COPD* 2017;14(sup1):S8-S11.
- (24) Greulich T, Nell C, Hohmann D et al. The prevalence of diagnosed alpha1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J* 2017;49(1). pii: 1600154.
- (25) Greulich T, Averyanov A, Borsa L et al. European screening for alpha1 -antitrypsin deficiency in subjects with lung disease. *Clin Respir J* 2017;11(1):90-97.
- (26) Gillissen A, Kahler CM, Koczulla AR et al. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: So setzen Sie die aktualisierten GOLD-Empfehlungen um. *MMW Fortschr Med* 2017;159:56-59.
- (27) Simeone JC, Luthra R, Kaila S et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:73-83.
- (28) Montuschi P, Malerba M, Macis G et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov Today* 2016;21(11):1820-1827.
- (29) Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963-973.