

Licht im Dschungel

# COPD – Therapie Update 2017

Für die Behandlung der COPD steht mittlerweile ein umfangreiches Portfolio an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, wobei dieser Artikel zur besseren Übersicht über die unterschiedlichen Präparate und Inhalationshilfen und deren Indikation beitragen soll. Eine Doppeltherapie mit der gleichen Wirkstoffgruppe, wie sie aufgrund der unterschiedlichen Kombinationen von Wirkstoffen in verschiedenen Inhalern vorkommen kann, sollte unbedingt vermieden werden.

2017 wurden erneuerte Empfehlungen der globalen GOLD Initiative hinsichtlich Klassifikation und vor allem Therapieregime der COPD publiziert (1). Es wurde versucht, die Einteilung der COPD zu vereinfachen und für jede der vier Schweregradgruppen einen neuen Therapiealgorithmus zu erstellen, der es nun auch zulässt, die Therapie entsprechend anzupassen. Die korrekt ausgeführte Spirometrie ist nach wie vor unerlässlich, um die Diagnose einer COPD zu stellen. Hier entscheidet der sogenannte Tiffeneau-Wert (Quotient aus FEV1/FVC) von unter 0,7, ob eine Obstruktion vorliegt. Je nachdem wie stark dann der FEV1 Wert eingeschränkt ist, ergibt sich die Einteilung der GOLD Grade 1 bis 4. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in Gruppen (A–D), von der die Therapieempfehlungen ausgehen, anhand von klinischen Symptomen und Exazerbationshäufigkeit. Die Symptomatik wird mit einem Score (vornehmlich mMRC – modified British Medical Research Council oder CAT – COPD Assessment Test) erfasst (Abb. 1).



Dr. med. Andreas Piecyk  
Zürich

Während der mMRC Test v.a. das Symptom Dyspnoe bei COPD abfragt, bezieht sich der CAT auf die unterschiedlichen symptomatischen Facetten der COPD Erkrankung. Von daher erscheint der CAT Test geeigneter und praktikabel, um die Symptomatik des Patienten einzuschätzen. Dabei ist es wichtig, COPD Patienten direkt nach Symptomen und Beschwerden zu befragen, da sie diese nicht selten als solche nicht erkennen oder wahrnehmen und ggf. auch bagatellisieren.

### Aktuelle Therapieempfehlungen

Hinsichtlich Therapieempfehlungen wurden aktuelle Studienresultate einbezogen (FLAME; WISDOM) und die Gruppe der Bronchodilatoren (langwirksame Betamimetika LABA – long acting beta agonist und langwirksame Anticholinergika LAMA – long acting muscarinic agonist) insgesamt aufgewertet.

Die duale Bronchodilatation (Kombinationsbehandlung mit LABA und LAMA) hat in der FLAME Studie gezeigt, dass sie bei Patienten

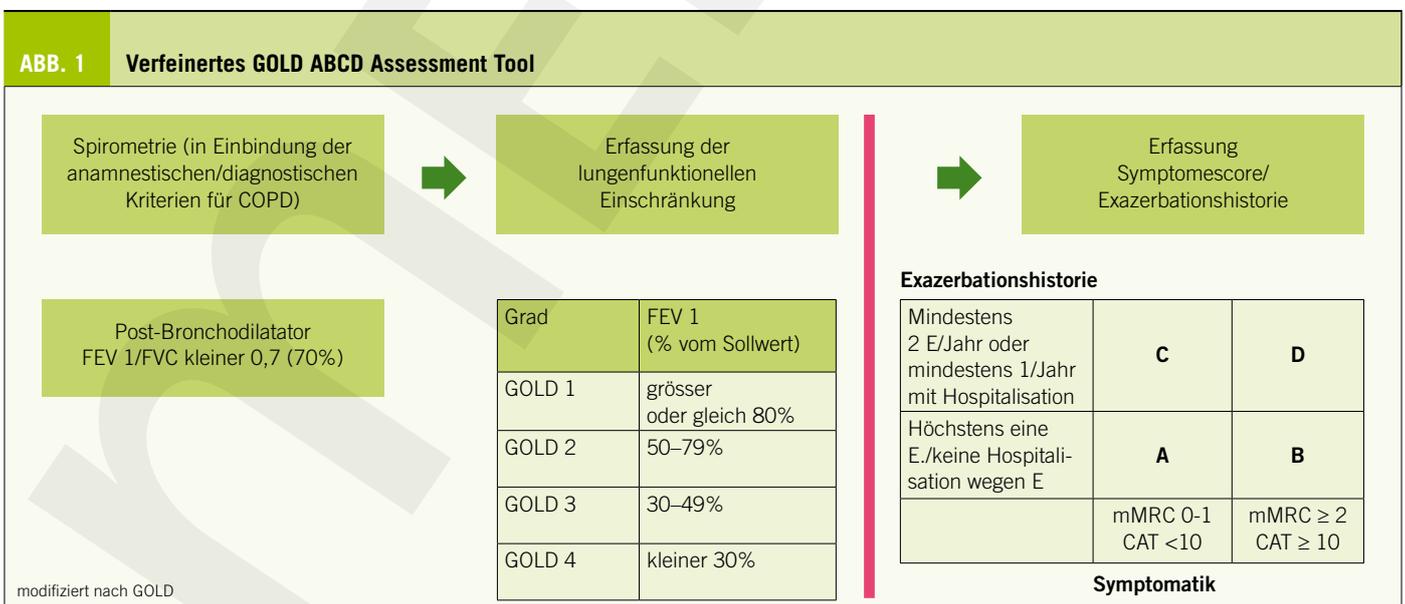
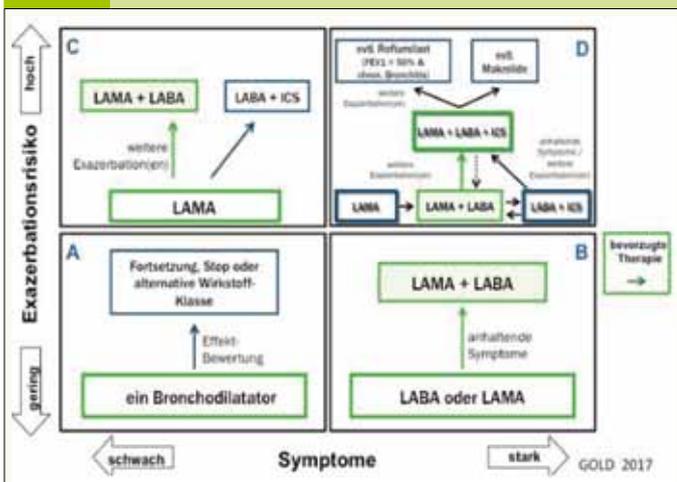


ABB. 2

Algorithmus für pharmakologische Therapie gemäss GOLD Gruppe



modifiziert nach GOLD

Exazerbationen besser vorbeugen kann als die Kombination aus ICS (inhalatives Corticosteroid) und LABA (2). Zudem konnte in der WISDOM Studie demonstriert werden, dass auch bei stabilen COPD Patienten mit höherer GOLD Gruppierung mit laufender Tripple – Therapie (ICS, LAMA und LABA) die ICS schrittweise reduziert und abgesetzt werden können, ohne dass sich das Exazerbationsrisiko erhöht (3). Dennoch ist bekannt, dass insgesamt immer noch zu viele COPD Patienten unnötig mit ICS behandelt werden und hierbei Nebenwirkungen sowie auch einem erhöhten Pneumonie Risiko ausgesetzt sind (4).

Insgesamt heisst das für die Therapie der COPD, ICS sehr zurückhaltend und sicher nicht als Therapeutikum oder Kombinationspartner der ersten Wahl einzusetzen. Nach Studienresultaten spricht vieles dafür, dass uns bei der Entscheidung, ICS bei der COPD anzuwenden, die Eosinophilenzahl im Differentialblutbild weiterhelfen kann, ein möglicher Cut-off-Wert wird bei 200–300 Zellen/ $\mu$ l gesehen (5). Zusammengefasst können schwer kranke COPD Patienten mit häufigen Exazerbationen (zwei oder mehr/Jahr oder mindesten eine oder mehr Hospitalisationen/Jahr wegen COPD-Exazerbation) und/oder einer relevanten peripheren Eosi-

nophilie von der Zugabe eines ICS profitieren. Zudem besteht auch eine gute ICS Indikation für Patienten mit einem sogenannten ACOS (Asthma-COPD-Overlap-Syndrom). Dies sind COPD Patienten mit zusätzlich Charakteristika eines Asthmas.

Jedoch sollte grundsätzlich nicht nach dem Schema verfahren werden, eine Kombination aus ICS und LABA sicherheitshalber erst einmal allen Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung zu geben, da es sich um Asthma handeln könnte. Der Therapieentscheid sollte immer berücksichtigen, ob es sich um Patienten mit entweder Asthma- oder COPD-Muster handelt. Stark vereinfacht gilt die Regel, dass Kombinationen aus einem LAMA plus LABA grundsätzlich für Patienten mit COPD geeignet sind und LABA-ICS-Kombinationen primär für die Asthmatherapie in Frage kommen und eher selten bei der COPD indiziert sind.

Bei wenig symptomatischen Patienten, die noch keine inhalative Therapie erhalten haben, ist es sinnvoll, zunächst mit einem Bronchodilatator (LAMA oder LABA) zu starten. Die Frage, ob nun besser mit LAMA oder mit LABA gestartet werden sollte, entscheiden die LAMAs eher für sich, da sie hinsichtlich Exazerbationsprävention vorteilhafter sind (6).

Eine Übersicht der in der Schweiz erhältlichen Präparate gibt Tabelle 1.

Bei unter Monotherapie weiterhin symptomatischen Patienten kann die Behandlung mit einem zweiten Bronchodilatator ausgebaut werden.

Grundsätzlich leitet sich die medikamentöse Rationale für den kombinierten Einsatz von LABA und LAMA aus dem komplementären Wirkmechanismus der beiden Substanzgruppen ab, aus dem eine besonders effektive Bronchodilatation resultiert. Studiendaten zeigen ein besseres Abschneiden einer LAMA/LABA Fixkombination hinsichtlich Verbesserung der Lungenfunktion und Dyspnoe, Lungenüberblähung und Vermeidung von Exazerbationen (7,8). Bei der Beurteilung des Therapieerfolgs ist zu berücksichtigen, dass eine Verbesserung der Symptomatik nicht immer auch mit einer Verbesserung der FEV1 in der Lungenfunktion einhergehen muss. Die aktualisierten GOLD Empfehlungen sehen hinsichtlich Therapieanpassung neu ein Eskalationskonzept für die Gruppen A-D vor, mit dem jederzeit die Therapie an Symptomatik und Verlauf adaptiert werden kann (Abb.2).

Auch wenn es wenig Daten zum primären Einsatz der dualen Bronchodilatation bei bisher therapienaiven Patienten gibt, können vor allem Patienten, die bei der Erstvorstellung mit ausgeprägter Symptomatik zum Arzt kommen, von dieser Kombination profitieren. Das Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil der dualen Bronchodilatation entspricht in etwa dem der jeweiligen Monotherapien. Tachycarde Herzrhythmusstörungen, wie vor allem Vorhofflimmern, aber auch Tremor können vor allem bei Patienten auftreten und problematisch werden, die zusätzlich zur regelmässigen Inhalationstherapie bedarfsweise hohe und häufige Dosen von kurzwirksamen Betamimetika (Salbutamol/Ventolin®, Fenotero Berotec® oder Terbutalin/ Bricanyl®) inhalieren, oder auch zusätzliche Feuchtinhalationen mit entsprechenden Betamimetika-Lösungen (Dospir®, Ipramol®) mit einem Kompressionsvernebler machen.

Von einer Trippletherapie (LAMA, LABA, ICS) profitieren Patienten, die unter LABA LAMA Therapie häufiger exazerbieren (2 oder mehr Exazerbationen/Jahr) oder mit einer relevanten Eosinophilie im Differentialblutbild. Zudem macht es immer Sinn, die ICS Dosierung so tief wie möglich zu wählen und ggf. anzupassen.

TAB. 1

In der Schweiz erhältliche Präparate

<b>LABA</b>	Foradil® (Formoterol) 2 x tgl. Oxis® (Formoterol) 2 x tgl. Onbrez® (Indacaterol) 1 x tgl. Striverdi® (Olodaterol) 1 x tgl. Serevent® (Salmeterol) 2 x tgl.
<b>LAMA</b>	Eklira® (Aclidinium) 2 x tgl. Seebri® (Glycopyrronium) 1 x tgl. Spiriva® (Thiotropium) 1 x tgl. Incruse® (Umeclidinium) 1 x tgl.
<b>Fixkombination LABA/LAMA</b>	Anoro® (Umeclidin/Vilanterol), 1 x tgl. Spiolto® (Thiotropium/Olodaterol), 1 x tgl. Ultibro® (Glycopyrronium/Indacaterol), 1x tgl.
<b>ICS haltige Kombinationspräparate</b>	Relvar® (Vilanterol/Fluticason), 1xtgl. (NUR 92/22 $\mu$ g) Seretide® (Salmeterol/Fluticason), 2 x tgl. Symbicort® (Formoterol/Budesonid), 2 x tgl. Vannair® (Formoterol/Budesonid), 2 x tgl.

In diesem Sinn ist die Indikation für die in Zukunft von der Pharmaindustrie zu erwartenden fixen Triplekombinationstherapeutika in einem Inhaler bei der Therapie der COPD kritisch zu stellen.

Bei COPD Patienten mit gehäuften Exazerbationen (mindestens 2/Jahr) und zusätzlich Symptomen einer chronischen Bronchitis mit stark produktivem Husten kann der zusätzliche Einsatz des entzündungshemmenden Phosphodiesterasehemmers Roflumilast (Daxas®) überlegt werden. Zu beachten sind hier jedoch gastroenterologische Nebenwirkungen und möglicherweise auch ein Gewichtsverlust.

### Zusätzliche Massnahmen

Bei jedem Patienten sollte bei jeder Konsultation auf den grossen Stellenwert einer entsprechenden Lifestyle-Änderung vor allem hinsichtlich Rauchstopp, Steigerung der körperlichen Aktivität, sowie ggf. Gewichtsanpassung und -optimierung hingewiesen werden, die für den Verlauf und die Prognose der COPD-Erkrankung mindestens so wichtig ist wie die adäquate medikamentöse Therapie. So zeigt eine aktuelle Studie zur pulmonalen Rehabilitation eine Halbierung der Exazerbationsrate nach bereits durchschnittlich 19 Tagen Behandlungsdauer (9).

Aufgewertet werden in den neuen COPD Empfehlungen zudem die Patientenschulung und regelmässige Kontrolle der Inhalationstechnik und Therapieadhärenz. Aufgrund der Vielfalt an unterschiedlichen Inhalationsdevices mit den gleichen Wirkstoffen, bzw. Wirkstoffkombinationen kann und sollte die passende Inhalationshilfe für jeden Patienten gefunden werden. Hat der Patient beispielsweise Probleme mit einem zu geringen inspiratorischen Atemfluss sind Pulverinhalatoren weniger geeignet, gibt es Schwierigkeiten bei der Koordination sind Treibstoffinhalatoren ungeeignet und bei manuellen Einschränkungen oder auch reduziertem Sehvermögen kann es zu Anwendungsproblemen mit Kapselinhalatoren kommen. Es gilt der Grundsatz, dass ein Wirkstoff nur dann effektiv sein kann, wenn er aufgrund korrekter Inhalationstechnik auch an den Wirkungsort gelangt. Bei jeder Konsultation sollte der Patient seine Inhalationstechnik demonstrieren und gegebenenfalls korrigiert werden, hier kommt auch entsprechend geschultem Personal in Arztpraxen und auch Apotheken eine besondere Verantwortung zu.

Hinsichtlich Impfungen bleibt es dabei, dass jeder COPD Patient gegen Pneumokokken und Influenza geimpft werden sollte.

Für das Exazerbationsmanagement gibt es in den neuen Richtlinien einerseits eine neue vereinfachte Definition der Exazerbation als eine Verschlechterung der Symptomatik, die eine Therapieintensivierung notwendig macht. Andererseits wird empfohlen, jeden wegen einer Exazerbation hospitalisierten Patienten binnen vier Wochen nach Spitalaustritt nochmals nachzukontrollieren, um

mittels Anpassung des COPD Managements einer Re-Exazerbation vorzubeugen.

In diesem Zusammenhang kann die so wichtige Kooperation zwischen Kliniken, Haus- und Facharzt nicht genug betont werden, um einerseits die für den COPD Patienten optimale Therapie zu finden und andererseits Exazerbationen korrekt und rechtzeitig zu erfassen, um entsprechende Therapie( eskations)schritte einzuleiten.

### Zusammenfassung

Die Versorgung und Therapie der COPD Patienten sollte sich vornehmlich an der Symptomatik und der Anamnese, bzw. dem Krankheitsverlauf, v.a. hinsichtlich Exazerbationen orientieren.

Bronchodilatoren sind der Hauptpfeiler der medikamentösen COPD Therapie. Bei entsprechend schwerer Symptomatik sollte eine duale Bronchodilatationstherapie (Kombination aus LABA und LAMA) erwogen werden.

Inhalative Steroide (ICS) spielen bei der COPD Therapie eine eher untergeordnete Rolle, können aber bei Patienten mit gehäuften Exazerbationen (mindestens 2/Jahr oder mindestens einer Hospitalisation wegen COPD-Exazerbation/Jahr) oder einem erhöhten Anteil an Eosinophilen im Hämatogramm (über 300 Zellen/ $\mu$ l) zusätzlich zur Bronchodilatationstherapie indiziert sein.

Weiterhin ist die Minimierung der COPD Risikofaktoren (Rauchstopp) unerlässlich sowie die regelmässige Kontrolle der Inhalationstechnik und Therapieadhärenz und die Motivation der Patienten zu vermehrter körperlicher Aktivität, ggf. im Rahmen einer strukturierten ambulanten oder auch stationären pulmonalen Rehabilitation.

### Dr. med. Andreas Piecyk

LungenZentrum Hirslanden  
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich  
a.piecyk@lungenzentrum.ch

**Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 Report). <http://goldcopd.org/download/326/>
2. Wedzicha JA et al.: Indacaterol-Glycopyrroniumversus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-2234.
3. Magnussen H. et al.: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
4. Worth H. et al.: The „real-life“ COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med* 2016;111:64-71.
5. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al.: Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;pii:S2213-600(15)00106-X.
6. Vogelmeier C, et al.: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
7. Beeh KM, Westermann J, Kirsten AM, et al.: The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2015;32:53-9.
8. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker MH, et al.: Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
9. Spielmanns M. et al.: Pulmonary Rehabilitation after Acute Exacerbation of COPD Reduces the Rate of Reexacerbations, *DDtsch med Wochenschr* 2017;142(02):e10-e19.

### Take-Home Message

- ◆ Bei der medikamentösen Therapie der COPD sollten bevorzugt Bronchodilatoren zum Einsatz kommen
- ◆ Inhalative Corticosteroide sollten COPD Patienten mit gehäuften Exazerbationen vorbehalten bleiben
- ◆ Die Beibehaltung bzw. Steigerung körperlicher Aktivität beeinflusst den Verlauf der COPD günstig