

# Stellenwert der inhalativen Kortikoide bei COPD

**Der Stellenwert der inhalativen Kortikoide (ICS) für COPD-Patienten ist umstritten. Sie können zwar die Häufigkeit von COPD-Exazerbationen senken, aber in der Praxis stellt sich die Frage, wann man ICS verordnen soll und was dabei zu beachten ist.**

.....  
 .....  
**BMJ**  
 .....

COPD ist ein heterogenes Krankheitsbild, sodass die Wirkung inhalativer Kortikosteroide (ICS) individuell unterschiedlich ausfällt. So haben ICS bei COPD-Patienten mit einer asthmaähnlichen Symptomatik (z.B. bronchiale Überreaktivität, Eosinophile im Sputum oder periphere Eosinophilie) kurz- und mittelfristig eine stärkere Wirkung als bei COPD-Patienten ohne diese Symptomatik. Über die langfristigen Effekte der ICS bei diesen «asthmatischen» COPD-Patienten weiss man jedoch kaum etwas.

## Was bis anhin bekannt ist

ICS werden für COPD-Patienten nicht als Monotherapie empfohlen, weil sie in der Regel auf Dyspnoe und Lungenfunktion schwächer wirken als die lang wirkenden Bronchodilatoren. Diese sind die erste Wahl für COPD-Patienten. ICS kommen als Zusatztherapie infrage bei Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> unter 50% der erwarteten Kapazität) oder, unabhängig vom FEV<sub>1</sub>-Wert, bei zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr.

Grundlage dieser Empfehlung sind randomisierte Studien, in welchen das Exazerbationsrisiko mit ICS zusätzlich zu lang wirkenden Beta-2-Agonisten (LABA) um 10 bis 20 Prozent sank. Die «number needed to treat», um eine Exazerbation mittels ICS zu vermeiden, wird mit 6 angegeben, das heisst, 6 COPD-Patienten müssen zusätzlich zu den lang wirkenden Bronchodilatoren mit ICS behandelt werden, damit einer von ihnen eine Exazerbation weniger pro Jahr erleidet.

Es ist auch bekannt, dass ICS zusätzlich zu den lang wirkenden Bronchodilatoren die Dyspnoe lindern und die Lebensqualität steigern.

Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob eine Kombinationstherapie aus inhalativen LABA (Formoterol, Salmeterol, Indacaterol) plus ICS den Rückgang der Lungenfunktion in einem klinisch relevanten Ausmass zu bremsen vermag. Ebenfalls nicht gesichert ist eine Verminderung des Mortalitätsrisikos.

Der Vergleich mit dem lang wirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) Tiotropium ergab, dass bezüglich der Exazerbationsrate die Kombination LABA plus ICS nicht besser war als die Tiotropium-Monotherapie. In dieser Studie war die Gesamtmortalität in der LABA/ICS-Gruppe niedriger, obgleich es mehr Pneumonien unter LABA/ICS als unter Tiotropium gab. Wie dies zu werten ist, müssen weitere Studien zeigen.

Eine Dreifachtherapie mit LABA/ICS plus Tiotropium wird zurzeit nicht empfohlen. Sie käme allenfalls für Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> < 50% der erwarteten Kapazität) infrage, die kürzlich hospitalisiert werden mussten.

## Merksätze .....

- ❖ Inhalative Kortikosteroide (ICS) können die Exazerbationsrate bei COPD senken und kommen darum für COPD-Patienten unabhängig von deren FEV<sub>1</sub> infrage, wenn sie zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr erleiden. Eine weitere Indikation für ICS besteht bei COPD-Patienten mit FEV<sub>1</sub> < 50 Prozent.
  - ❖ ICS werden bei COPD nicht als Monotherapie eingesetzt, sondern in Kombination mit lang wirkenden Beta-2-Agonisten (LABA).
  - ❖ Eine gute Inhalationstechnik ist sehr wichtig; nach der Inhalation von ICS sollten die Patienten Mund und Rachen mit Wasser spülen und dieses ausspucken, um lokale Nebenwirkungen zu vermeiden.
- .....

## Wie hoch ist das Nebenwirkungsrisiko wirklich?

ICS sind mit einem erhöhten Risiko für Heiserkeit verbunden (plus 2% pro Behandlungsjahr), oralen Candidosen (9%) und Husten (4%). Eine gute Inhalationstechnik und der Tipp, Mund und Rachen nach dem Inhalieren mit Wasser auszuspülen und dieses auszuspucken, verringert das Risiko lokaler Nebenwirkungen.

Blaue Flecken (plus 1% pro Behandlungsjahr) und Katarakt (< 1%) gehören zu den systemischen Nebenwirkungen der ICS.

Anhand von Beobachtungsstudien wurde ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko beim langjährigen Gebrauch von ICS angenommen. In den randomisierten COPD-Studien mit Fluticason (Seretide® Diskus; Salmeterol/Fluticason) beziehungsweise Budesonid (Symbicort® Turbuhaler; Formoterol/Budesonid) wurde dieser Verdacht jedoch nicht bestätigt.

Die Autoren der BMJ-Übersichtsarbeit empfehlen trotzdem, ICS bei Patienten mit bereits bestehender Osteopenie oder Osteoporose zurückhaltend einzusetzen. Das Gleiche gilt für Patienten, die bereits einmal eine Pneumonie hatten, obwohl auch hier das mit den ICS assoziierte Risiko umstritten ist. Während die FDA in den USA seit 2009 eine «Black-box»-Warnung für alle ICS-Produkte zur COPD-Therapie fordert, bezweifeln einige Forscher, dass die Pneumonie wirklich eine Nebenwirkung der Therapie ist, weil sie leicht mit einer COPD-Exazerbation verwechselt werden könne. Auf der anderen Seite hat sich in vielen Studien ein um 50 Prozent erhöhtes Pneumonierisiko gezeigt, auch in Studien, bei denen die Pneumonie durch Thoraxröntgen bestätigt werden musste. Die «number needed to harm» für eine mit ICS assoziierte schwere Pneumonie bei COPD-Patienten wird auf 47 geschätzt: Unter 47 COPD-Patienten, die ein Jahr lang ICS nehmen, würde demnach ein zusätzlicher Fall auftreten. Dass diese Schätzung wohl noch nicht der Weisheit letzter Schluss ist, zeigt jedoch die Beobachtung, dass ein erhöhtes Pneumonierisiko durch ICS nicht in allen Studien mit Fluticason-Dosieraerosol oder Budesonid-Pulverinhalator nachweisbar war.

Die «BMJ»-Autoren empfehlen für COPD-Patienten, die unter ICS-Therapie eine Pneumonie entwickeln, auf eine andere Kombination zu wechseln, nämlich einen lang wirkenden Beta-2-Agonisten plus einen lang wirksamen Muskarin-antagonisten.

#### Richtig inhalieren!

Eine gute Inhalationstechnik ist sehr wichtig. Darum sollte man sich die Inhalation möglichst bei jeder Konsultation vom Patienten erneut vorführen lassen. Wenn der Patient die Inhalation gut beherrscht, gelangen via Dosieraerosol zirka 10 bis 20 Prozent des Wirkstoffs in die Lunge, bei Pulverinhalatoren sind es 15 bis 30 Prozent. Der grosse Rest verbleibt im Pharynx, oder er wird verschluckt. In letzterem Fall werden die Wirkstoffe in der Leber inaktiviert, wobei Fluticason praktisch völlig metabolisiert wird und das Budesonid zu 80 bis 90 Prozent.

Die üblichen Vorschaltkammern (Spacer) für das ICS-Dosieraerosol steigern die korrekte Applikation der ICS und mindern lokale und systemische Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren und gebrechlichen Patienten mit Koordinationsproblemen.

#### Worauf ist sonst noch zu achten?

Da ICS grösstenteils über das Zytochrom P450 (CYP) metabolisiert werden, sollten sie nicht gleichzeitig mit Medikamenten verabreicht werden, die mit dem CYP3A4-Enzym interferieren, wie beispielsweise Ritonavir oder Itraconazol. Bei jeder Konsultation sollte man den Oropharynx auf auffällige Anzeichen einer Candidose untersuchen, beispielsweise gelbe Ablagerungen oder feuerrote Flecken, sowie die Haut auf blaue Flecken. Wenn COPD-Patienten mit Husten oder Fieber in die Praxis kommen, sollte eine Pneumonie mittels Thoraxröntgens (frontal) ausgeschlossen werden.

Des Weiteren nennen die «BMJ»-Autoren einige Massnahmen, wie sie auch für Nicht-COPD-Patienten gelten. So sollte bei Diabetikern der Nüchternblutzucker oder das HbA<sub>1c</sub> ein- bis zweimal pro Jahr bestimmt werden, und bei Patienten mit Osteopenie, Osteoporose oder bereits erlittenen Frakturen ist eine regelmässige Knochendichtemessung, etwa alle zwei Jahre, durchzuführen.

#### Was gilt als Therapieerfolg?

Ziel der zusätzlichen ICS-Gabe bei COPD ist nicht die Verbesserung bezüglich Symptomen oder Lungenfunktion, sondern die Prävention von Exazerbationen. Da die Anzahl der Exazerbationen auch abhängig von der Jahreszeit ist und von Jahr zu Jahr schwanken kann, zeigt sich mitunter erst nach Jahren, ob die ICS zu der gewünschten Wirkung führen. ❖

#### Renate Bonifer

Quelle: Hye Yun Park et al.: Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2012; 345: e6843.

Interessenlage: Der letztgenannte Autor ist Mitglied im Advisory Board mehrerer Firmen, er erhielt Referentenhonorare und Forschungsgelder von verschiedenen Unternehmen; die beiden anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.