

# Aktuelle Therapieempfehlungen bei COPD

## Neue S2k-Leitlinie vorgelegt

**Die deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) stützt sich auf die aktuelle Literatur und übernimmt Einteilungen aus dem letztjährigen Dokument der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).**

*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*

Das Management der COPD stützt sich auf eine ganze Palette von Massnahmen. An erster Stelle steht der Rauchverzicht, der durch begleitende Interventionen (Pharmakotherapie, Nikotinersatztherapie) gestützt werden kann. Daneben werden Influenza- und Pneumokokkenimpfung empfohlen. Die medikamentöse Behandlung mit Bronchodilatoren, inhalierbaren Kortikosteroiden und bei Versagen von Kombinationstherapien mit Roflumilast dient der Symptomlinderung, der Verbesserung der Lebensqualität und der Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Pharmakotherapie kann auch Auftreten und Schweregrad von Exazerbationen günstig

beeinflussen. «Mit keinem der vorhandenen Medikamente konnte bisher eindeutig ein Effekt auf den Verlust an Lungenfunktion über die Zeit nachgewiesen werden, wenn sie primärer oder sekundärer Endpunkt klinischer Studien war», hält die aktuelle Leitlinie fest.

### Bronchodilatoren

Bronchodilatoren (Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika) sind die Basismedikamente zur Linderung der Beschwerden bei COPD. Ihre Wirkung kann vor allem bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD nicht anhand der Verbesserung des forcierten Erstsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) allein vorausgesagt werden. Wirkung und Nebenwirkungen nehmen bei allen Bronchodilatoren dosisabhängig zu. Bronchodilatoren können bei akuter Atemnot nach Bedarf oder regelmässig eingesetzt werden. Soll die Anwendung regelmässig erfolgen, sind lang wirksame Bronchodilatoren den kurz wirksamen vorzuziehen.

Unter den lang wirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA) weist Aclidinium eine Wirkdauer von mindestens 12 Stunden auf. Bei Tiotropium, Glycopyrronium und Umeclidinium beträgt die Wirkdauer hingegen 24 Stunden. Die lang wirksamen Anticholinergika Aclidinium und Glycopyrronium zeigen ähnliche Effekte auf die Lungenfunktion und die Atemnot wie das ältere Tiotropium, allerdings auf Basis einer bisher geringeren Datenlage.

Die Inhalation rasch wirksamer Beta-2-Sympathomimetika wie Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin mittels Dosieraerosol oder Pulver gehört zur Basistherapie bei akuter Atemnot. Der Einsatz hoher Dosen kurz wirksamer Betaagonisten als Bedarfsmedikation bei Patienten, die bereits mit lang wirksamen Bronchodilatoren behandelt werden, ist anhand der vorhandenen Evidenz nicht begründet und kann wegen unerwünschter Effekte nicht empfohlen werden.

Für die lang wirksamen Betaagonisten (LABA) Formoterol und Salmeterol konnten signifikante Verbesserungen bei Lungenfunktion, Dyspnoe und krankheitsbezogener Lebensqualität sowie geringere Exazerbationsraten nachgewiesen werden. Der über 24 Stunden wirksame Betaagonist Indacaterol weist gegenüber Formoterol und Salmeterol einen stärkeren bronchodilatatorischen Effekt auf, in der ähnlichen Grössenordnung wie Tiotropium. Indacaterol besserte in

### MERKSÄTZE

- ▶ Die Vermeidung inhalativer Noxen, insbesondere des Tabakrauchens, ist vorrangiges Ziel, um die Progression der COPD zu vermindern.
- ▶ Eine begleitende Pharmakotherapie und eine Nikotinersatztherapie steigern die langzeitigen Abstinenzraten der Raucherentwöhnung.
- ▶ Effizienz, Risiken und Sicherheit der E-Zigaretten als Hilfe bei der Raucherentwöhnung sind gegenwärtig nicht geklärt.
- ▶ Die Influenzaimpfung senkt die Zahl der durch das Grippevirus bedingten tiefen Atemwegsinfektionen.
- ▶ Die Pneumokokkenimpfung vermindert invasive Pneumokokkeninfektionen.
- ▶ Die pneumologische Rehabilitation bessert die Symptomatik, die Lebensqualität sowie die körperlichen und emotionalen Fähigkeiten der Alltagsbewältigung.
- ▶ Die Therapie der chronischen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz besteht in der Langzeitsauerstofftherapie.
- ▶ Die medikamentöse Therapie der COPD kann zu einer Linderung oder Vermeidung von Symptomen, zu einer Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads von Exazerbationen sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit führen.

## Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei COPD

- ▲ Jede Pharmakotherapie sollte individuell ausgewählt werden. Dabei sind Symptomatik, Exazerbationsrisiko, Ansprechen, unerwünschte Effekte und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Zudem sind die Patientenpräferenz und die individuelle Fähigkeit, verschiedene Inhalatoren korrekt anzuwenden, sowie die Kosten weitere massgebliche Aspekte.
- ▲ Die Patienten sollen in der korrekten Inhalationstechnik angeleitet werden und diese bis zur sicheren Beherrschung üben. Die Inhalationstechnik soll vom Arzt oder einer medizinischen Fachkraft regelmässig überprüft werden.
- ▲ Bronchodilatoren sollen bei Bedarf zur Symptomlinderung oder regelmässig als Basistherapie zur Vorbeugung von Symptomen beziehungsweise zur Symptomlinderung eingesetzt werden.
- ▲ Lang wirksame Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA) und lang wirksame Betaagonisten (LABA) sollen in der Dauertherapie kurz wirksamen Substanzen vorgezogen werden, ausser bei gering symptomatischen Patienten.
- ▲ Patienten mit ausgeprägten Symptomen sollen je nach klinischer Einschätzung initial mit einem lang wirkenden Bronchodilatator oder einer LAMA/LABA-Kombination behandelt werden.
- ▲ Inhalierbare Bronchodilatoren sollen oralen Applikationen vorgezogen werden.
- ▲ Theophyllin soll nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden.
- ▲ Inhalierbare Kortikosteroide (ICS) sollen nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- ▲ ICS sollen erwogen werden, wenn trotz einer adäquaten Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren Exazerbationen auftreten.
- ▲ Eine Langzeitbehandlung mit oralen Kortikosteroiden soll vermieden werden.
- ▲ Bei Patienten, die trotz einer Behandlung mit LABA/ICS oder LABA/LAMA/ICS Exazerbationen entwickeln und Symptome einer chronischen Bronchitis sowie eine schwere bis sehr schwere Atemflusseinschränkung aufweisen, soll der Einsatz von Roflumilast erwogen werden.
- ▲ Eine Langzeitbehandlung mit einem Makrolidantibiotikum soll nur in begründeten Ausnahmefällen ( $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr und Nachweis von *P. aeruginosa*) erwogen werden.
- ▲ Antioxidativ wirksame Mukolytika sollen nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden.
- ▲ Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Emphysem soll der Einsatz einer Substitutionstherapie erwogen werden.
- ▲ Antitussiva können für die Dauertherapie der stabilen COPD nicht empfohlen werden.
- ▲ Medikamente, die für die Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie zugelassen wurden, sollen bei COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie nicht eingesetzt werden.
- ▲ Niedrig dosierte orale und parenterale Opiode können bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und schwerer Dyspnoe erwogen werden.

entsprechenden Studien Atemnot, Gesundheitsstatus und Exazerbationsrate signifikant. Bei COPD-Patienten konnten keine Assoziationen zwischen Betaagonisten und höherer Mortalität oder rascherem Verlust der Lungenfunktion nachgewiesen werden.

Die Kombination von LABA und LAMA kann gegenüber der Inhalation der Einzelsubstanzen das Ausmass der Bronchodilatation ohne gleichzeitige Zunahme unerwünschter Effekte steigern. Auch für die in einem Inhalator verfügbaren Kombinationen Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol und Olodaterol/Tiotropium konnten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber den Einzelkomponenten gezeigt werden, allerdings nicht in exakt additivem Ausmass. Auch auf patientenbezogene Ergebnisse zeigten die Kombinationen aus LABA/LAMA gegenüber der jeweiligen Monotherapie stärkere Effekte. Bei Patienten mit Exazerbationen in der Anamnese führte eine LABA/LAMA-Kombination (Indacaterol/Glycopyrronium) sowohl im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Bronchodilatator als auch im Vergleich zu einer ICS steht dabei für inhalative Kortikosteroide/LABA-Kombination zu geringeren Exazerbationsraten.

## Antiinflammatorische Substanzen

Entzündungshemmende Substanzen haben bei Patienten mit mindestens einer Exazerbation pro Jahr als Hauptziel die Verminderung der Exazerbationsrate. Allerdings ist die Wirkung von Kortikosteroiden auf die pulmonale und systemische Inflammation begrenzt, und daher beschränkt sich der Einsatz von ICS auf spezielle Situationen, zumal die Langzeitsicherheit von ICS bei COPD nicht hinreichend bekannt ist. Gemäss derzeitiger Datenlage kommt es mit ICS nicht zu einer Abnahme des Verlusts an Lungenfunktion, aber auch nicht zu einer Letalitätszunahme. Findet sich bei Patienten mit COPD eine asthmatische Komponente, sollten sie ICS wie Asthmatiker erhalten.

Bei Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer Symptomatik bewirkt eine Kombination aus ICS und LABA eine bessere Beeinflussung von Beschwerden, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie eine deutlichere Senkung der Exazerbationshäufigkeit als mit den Einzelkomponenten, allerdings ohne Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Auf Basis von Post-hoc-Analysen verschiedener Studien kann man schliessen, dass die Eosinophilen in Sputum oder Blut als Biomarker für den Effekt auf die Exazerbationsrate dienen können, prospektive Evidenz dafür fehlt jedoch. Während die Langzeittherapie mit Triamcinolon mit einem erhöhten Osteoporoserisiko assoziiert war, sind für Langzeitbudesonid keine Abnahme der Knochendichte und kein erhöhtes Frakturrisiko nachgewiesen worden. Im Einzelfall lässt sich nicht sicher voraussagen, welche Auswirkungen auf Symptomatik, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz ein Absetzen der ICS haben wird.

In mehreren Studien verbesserte die Dreifachbehandlung mit LABA/LAMA/ICS im Vergleich zu LABA/ICS die Lungenfunktion und die Exazerbationsfrequenz. Für welche Patienten Dreifachkombinationen signifikante Vorteile bieten, ist noch nicht klar.

Die systemische Anwendung von Kortikosteroiden kann zahlreiche Nebenwirkungen haben. Eine Steroidmyopathie

### Empfehlungen zur nicht medikamentösen Therapie bei COPD

- ▲ Bei Patienten mit stabiler COPD und moderater Sauerstoffsättigung in Ruhe oder unter Belastung sollte die Langzeitsauerstofftherapie nicht routinemässig, sondern individuell in Abhängigkeit vom evaluierten Sauerstoffbedarf des Patienten verordnet werden.
- ▲ Eine chronische hyperkapnische respiratorische Insuffizienz sollte primär mittels Langzeit-Nichtinvasivinhalation (NIV) behandelt werden. Indikationskriterien sind entweder die chronische Tageshyperkapnie, die nächtliche Hyperkapnie, der nächtliche Anstieg des PCO<sub>2</sub> um  $\geq 10$  mmHg, eine persistierende Hyperkapnie mindestens 2 Wochen nach Beendigung einer Akutbeatmung im Rahmen einer Exazerbation oder die Fortsetzung der NIV im Rahmen des Weanings.
- ▲ Bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem und ausgeprägter Symptomatik soll nach Ausschöpfen aller konservativen Massnahmen in ausgewählten Fällen eine endoskopische Lungenvolumenreduktion erwogen werden.
- ▲ Patienten mit weit fortgeschrittener COPD sollen einer palliativen Therapie zugeführt werden.

kann schon bei geringen Tagesdosen von  $< 10$  mg Prednisolonäquivalent auftreten. Dosisabhängig ist mit einer erhöhten Letalität zu rechnen. Systemische Kortikosteroide können jedoch in der Behandlung akuter Exazerbationen zu einer Besserung von Lungenfunktion und Atemnot beitragen und die Rückfallquote senken. In dieser Situation sind sie bedeutsam, haben aber in der Langzeitbehandlung keinen Platz. Phosphodiesterase-4-Inhibitoren wirken antiinflammatorisch, indem sie den Abbau von intrazellulärem zyklischem AMP hemmen. Roflumilast führt bei einer Tagesdosis von 500 mg zu einer Zunahme des FEV<sub>1</sub>. Bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer Atemflusseinschränkung, chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen vermindern sich durch die Therapie mit Roflumilast zusätzlich zu LABA/ICS respektive LAMA/LABA/IBS die durch Exazerbationen bedingten Hospitalisationen. Die häufigsten unerwünschten Effekte von Roflumilast sind Übelkeit, Appetitmangel, Bauchschmerzen, Diarrhö, Schlafstörungen und Kopfschmerz. Sie treten mit Beginn der Therapie auf, sind häufig reversibel und nehmen an Intensität mit fortlaufender Behandlung ab. Während der Roflumilastbehandlung ist ein Monitoring des Körpergewichts empfehlenswert, und der Wirkstoff sollte nicht bei untergewichtigen Patienten eingesetzt werden.

### Wesentliche Medikamente in der Behandlung der COPD und ihre Wirkdauer

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Präparate	Wirkdauer in Stunden
Anticholinergika, kurz wirksam (SAMA)	Ipratropium	Atrovent® oder Generika	6-8
Anticholinergika, lang wirksam (LAMA)	Aclidinium Glycopyrronium Tiotropium Umeclidinium	Eklira® Genuair® Seebri® Breezhaler® Spiriva® Incruse® Ellipta®	12 24 24 24
Betaagonisten, kurz wirksam (SABA)	Salbutamol Terbutalin	Ventolin® oder Generika Bricanyl® Turbuhaler®	4-6 3-6
Betaagonisten, lang wirksam (LABA)	Formoterol Indacaterol Olodaterol Salmeterol	Foradil®, Oxis® Onbrez® Breezhaler® Striverdi® Respimat® Serevent®	12 24 24 12
Kombination SAMA/SABA	Ipratropium/Fenoterol	Berodual® N	6-8
Kombination LAMA/LABA	Indacaterol/Glycopyrronium Ipratropium/Salbutamol Umeclidinium/Vilanterol Tiotropium/Olodaterol	Ultibro® Breezhaler® Dospir® Anoro® Ellipta® Spiolto® Respimat®	24 4-5 24 24
Inhalative Kortikosteroide (ICS)	Beclometason  Budesonid  Fluticason	Beclor Orion Easyhaler®, Qvar® 50/100 Autohaler™  Miflonide® Breezhaler®, Pulmicort® Respules®/-Turbuhaler® Arnuity® Ellipta®, Axotide®	
Kombination ICS/LABA	Beclometason/Formoterol Budesonid/Formoterol Fluticason/Vilanterol	Flutiform® Symbicort® Turbuhaler®, Vannair™ Relvar® Ellipta®	12 12-24 24
Systemische Kortikosteroide (SCS) bei Exazerbationen	Prednisolon Methylprednisolon	div. Generika div. Generika	
Phosphodiesterase-4-Hemmer	Roflumilast	Daxas®	24
Methylxanthine	Theophyllin	Aminophyllin Amino, Unifyl® Continus®	bis zu 24

### Weitere Medikamente

Theophyllin, das am häufigsten eingesetzte Methylxanthin, bewirkt eine Bronchodilatation durch Hemmung nicht selektiver Phosphodiesterasen. Im Vergleich zu lang wirksamen Bronchodilatoren ist Theophyllin weniger effektiv und wird zudem schlechter vertragen. Daher kommt es für den langzeitigen Einsatz bei der COPD höchstens bei unzureichender Wirkung von Anticholinergika und Betaagonisten in Betracht.

In neueren Studien war unter einer Langzeitantibiose mit Makroliden (Azithromycin, Erythromycin) eine Senkung der Exazerbationshäufigkeit nachweisbar. Wegen Bedenken hinsichtlich Resistenzentwicklungen, Gehörschädigungen und bis heute fehlender Langzeitergebnisse (> 1 Jahr) hält die Leitlinie fest, dass eine Langzeittherapie mit Makroliden gegenwärtig nicht empfohlen werden kann. Eine Ausnahme bilden Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr und Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*.

Bei Patienten mit angeborenem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel kann eine Substitutionstherapie die Progression des Emphysems verlangsamen. Gleichzeitig ist eine strikte Nikotinkarenz erforderlich, da der Alpha-1-Protease-Inhibitor durch das Zigarettenrauchen inaktiviert wird.

Die Indikation zur Verabreichung von Mukolytika (N-Acetylcystein, Ambroxol, Cineol) sollte kritisch gestellt werden und sich am individuellen Therapieerfolg orientieren, mahnt

die Leitlinie. Bei Patienten mit und ohne Einsatz von ICS kann im GOLD-Stadium 2 hoch dosiertes N-Acetylcystein (2-mal täglich 600 mg) die Exazerbationsraten signifikant senken. Eine bessere Expektoration ist auch durch Betaagonisten und durch Theophyllin zu erreichen. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr fördert das Abhusten aber nur bei dehydrierten Patienten, eine generelle Empfehlung, viel zu trinken, lässt sich also nicht rechtfertigen.

Bei Hyperkapnie ist der Hustenreflex besonders wichtig. Bei stabiler COPD kann daher die regelmässige Einnahme von Antitussiva nicht empfohlen werden. Ihr Einsatz sollte auf drei Wochen beschränkt bleiben.

«Der Einsatz von Vasodilatoren unter Einschluss von NO hat bisher enttäuschende Ergebnisse gezeigt», stellen die Autoren fest. Auch die sonst bei pulmonaler Hypertonie eingesetzten Endothelinrezeptorantagonisten können bei COPD nicht empfohlen werden, ebenso wenig Sildenafil oder Tadalafil. ▲

### Halid Bas

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DPG): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Stand: 1.1.2018, gültig bis 31.12.2021. AWMF-Registernummer: 020-006.  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-006.html>

