

COPD: Therapie im frühen Stadium wirksam

Eine Subgruppenanalyse der UPLIFT-Studie

COPD-Patienten, die sich in einem früheren Erkrankungsstadium (GOLD II) befinden, profitieren von der Behandlung mit dem langwirksamen Anticholinergikum Tiotropium. Das zeigt eine Subgruppenanalyse der UPLIFT-Studie, die im «Lancet» publiziert wurde.

Nach Auffassung der Autoren, unter ihnen Mitarbeiter der Tiotropium-Herstellerfirmen Boehringer Ingelheim und Pfizer, zeigt die Studie, dass auch Patien-

Stadium I leicht FEV ₁ > 80%	Stadium II moderat 50% > FEV ₁ < 80%	Stadium III schwer 30% > FEV ₁ < 50%	Stadium IV sehr schwer FEV ₁ < 30%
Beeinflussung von Risikofaktoren: Rauchabstinenz, berufliche Belastung etc.;			
Influenzaimpfung			
Kurz wirksame Bronchodilatoren bei Bedarf			
Zusätzlich regelmässige Therapie mit einem oder mehreren lang wirksamen Bronchodilatoren; Rehabilitation			
Zusätzlich inhalative Kortikosteroide bei wiederholten Exazerbationen			
Zusätzlich Sauerstoffdauertherapie bei respiratorischer Insuffizienz; evtl. chirurgische Therapie			

Abbildung: GOLD-Empfehlungen: Management der stabilen COPD

LANCET

Zur Erinnerung: Im Sommer vergangenen Jahres wurden die Ergebnisse der UPLIFT*-Studie publiziert. An der multi-zentrischen Grossstudie nahmen knapp 6000 Patienten im Alter von durchschnittlich 65 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD teil – die Einsekundenkapazität (FEV₁) der Teilnehmer betrug maximal 70 Prozent. Die Patienten inhalierten einmal täglich 18 µg Tiotropium (Spiriva®) oder Plazebo – und zwar zusätzlich zur bestehenden COPD-Medikation. Die Ergebnisse hielten zwei Botschaften bereit. Die erfreuliche: Das Anticholinergikum linderte die Symptomatik der Lungenkrankheit. Unter der Therapie verringerte sich die Zahl der Exazerbationen, die Zeit bis zur ersten Exazerbation sowie bis zur ersten Spitalaufnahme wegen einer Exazerbation konnte verlängert werden. Der Therapieeffekt spiegelte sich zu den verschiedenen Prüfzeitpunkten auch in einer höheren Lebensqualität wider. Allerdings gelang es nicht, und dies war die schlechte Nachricht, den Abfall der Lungenfunktion und damit den Verlauf der Erkrankung insgesamt zu beeinflussen. Möglicherweise, so lautet eine Hypothese, war

die Erkrankung in vielen Fällen schon zu weit fortgeschritten, um mit Tiotropium der progressiven Grundtendenz der COPD noch eine günstige Wende zu geben.

Abfall der Lungenfunktion verlangsamt

Deshalb durfte man gespannt sein, wie die Ergebnisse bei Patienten ausfallen würden, die sich bei Studienaufnahme noch in einem früheren, einem «moderaten» Stadium befanden. Bereits zu Studienbeginn hatten die Studienautoren nämlich eine «präspezifizierte» Subgruppe von rund 2700 Patienten im Stadium GOLD-II gebildet. Die Therapieergebnisse für diese Patienten liegen nun vor. Sie zeigen, dass der Abfall der Lungenfunktion (postbronchodilatatorisches FEV₁) durch Inhalation von Tiotropium im Vergleich mit Plazebo etwas verlangsamt werden konnte (43 ml vs. 49 ml pro Jahr). Zudem verringerte sich das Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, und es verging mehr Zeit bis zur ersten Exazerbation. Auch die Lebensqualität, gemessen anhand des St. George's Respiratory Questionnaire, fiel zu allen Prüfzeitpunkten besser aus als unter Plazebo.

ten mit einer moderaten COPD, die sich im Stadium GOLD II befinden, von der Therapie mit Tiotropium «einen substanzialen Nutzen haben und dass es deshalb eine rationale Basis gibt, die Behandlung mit Tiotropium schon in diesem Stadium zu beginnen». Die aktuellen GOLD-Empfehlungen (Abbildung) fänden damit ihre Bestätigung. Die Beobachtung, dass das postbronchodilatatorische FEV₁ über den langen Zeitraum von vier Jahren geringer abfiel als unter Plazebo, könnte dafür sprechen, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei früh einsetzender Therapie womöglich doch beeinflusst werden kann. Allerdings

Merksätze

- Auch COPD-Patienten im Stadium GOLD-II profitieren von der Therapie mit dem Anticholinergikum Tiotropium.
- Durch die Behandlung reduzierte sich die Zahl der Exazerbationen, die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich, und die Lungenfunktion verschlechterte sich etwas langsamer als unter Plazebo.

KOMMENTAR

Dr. med. Hanspeter Anderhub,
La Punt Chamues-ch



bei der therapeutischer Nihilismus fehl am Platz ist. Ebenso wichtig ist es aber auch, einen polypragmatischen Therapiewildwuchs zu verhindern. Setzen wir behandelnde Ärzte uns also vor Behandlungsbeginn darüber

Komplexe Studien – einfache Antworten mit einer gradlinigen Therapie!

Aus dieser 4 Jahre dauernden und 6000 Patienten grossen Studie wurde, basierend auf den Gold-Stadien, das Stadium II (970 Patienten) herausgepickt, also die eher leichten COPD-Patienten, deren FEV₁-Werte immer noch zwischen 50 und 80 Prozent lagen. Hier wurde, wie umgehend beschrieben, Tiotropium (Spiriva®) gegen Plazebo verglichen und positive Einflüsse auf Exazerbationshäufigkeit, Lebensqualität und Spirometrie festgestellt. Auch wurde eine verminderte Abnahme der Spirometriewerte gegenüber Plazebo beobachtet. Inwiefern allerdings 6 ml/Jahr klinisch signifikant sein können, ist wohl eher fraglich. Alle die erwähnten Verbesserungen beschränkten sich zudem einzig auf diese Subgruppe II und waren in den schwereren GOLD-Stadien III und IV nicht mehr nachzuweisen.

Eine Behandlung der COPD mit einer Anticholinergika-Monotherapie ist aber nicht allein glücklich machend. Es gibt daneben andere und interessantere Therapievarianten. So wurden in der TORCH-Studie an 6000 Patienten über 3 Jahre die Behandlungseffekte einer Kombination mit hochdosierten topischen Steroiden zusammen mit langwirkenden Betamimetika gegen Plazebo getestet. Auch hier wurde eine Subgruppe GOLD-Stadium II herausgefiltert. Verglichen mit der UPLIFT-Studie zeigte die Kombinationstherapie deutlich positivere Ergebnisse sowohl für Exazerbationsraten und Lebensqualität, aber auch für die Spirometriewerte (verringerte Abnahme des FEV₁ von 16 ml/Jahr gegenüber Plazebo). Eindrücklich ist, dass im Vergleich mit UPLIFT sich diese Verbesserungen in allen Stadien (also II, III und IV) nachweisen liessen.

Was drängt sich aus diesen komplexen Studien für uns Praktiker auf? Wohl einmal, dass COPD eine chronische Erkrankung ist,

ins Bild, was wir eigentlich vor uns haben. COPD, so wie sie sich uns in der Praxis präsentiert, ist meistens ein *Gemisch von obstruktiven Bronchitiden mit und ohne asthmatischen Einschlag*. Ein Gemisch von Obstruktionen, die in seltenen Fällen ganz, wenn der Patient Glück hat teilweise und in den schwereren und schwersten Fällen nicht mehr reversibel sind.

Damit Sie hier überhaupt mittun können, braucht es selbstredend das einfache Know-how einer perfekt durchgeführten Spirometrie! Damit wird das Herausfinden dieser *Reversibilität* einfach und zu Ihrer wichtigsten Aufgabe. So erhalten Sie den Schlüssel zur Wahl der richtigen und effizientesten Behandlungsart. Nur lässt sich die Reversibilität einer obstruktiven Bronchitis mit Bronchodilatoren allein nicht zuverlässig herausfinden. Dazu braucht es systemische Steroide, in Form des sogenannten *Steroidtests** (siehe ARS MEDICI 24/09). Mit diesem einfach durchzuführenden Test erhalten Sie innert kürzester Zeit die Antwort auf Ihre Frage, was Sie vor sich haben und gleichzeitig auch, wie Sie therapeutisch korrekt vorgehen müssen:

1. Hat sich die Obstruktion nach dem Steroidtest vollständig zurückgebildet, handelt es sich um einen *voll reversiblen Prozess*, also ein *Asthma*. Die anschließende Therapie ist sinngemäss hochdosierte topische Steroide in Kombination mit langwirkenden Betamimetika.
2. Hat sich die Obstruktion nur teilweise zurückgebildet, sprechen wir von einer

COPD mit teilweise reversibler Obstruktion. Auch hier holen wir wiederum das Maximum mit einer «Asthmatherapie» heraus. Also erneut hochdosierte topische Steroide mit langwirkenden Betamimetika, und – weil wir hier von COPD sprechen – vorzugsweise in Kombination mit einem langwirkenden Anticholinergikum (Tiotropium/Spiriva).

3. Hat sich die Obstruktion aber nicht zurückgebildet, sprechen wir von einer *COPD mit nicht reversibler Obstruktion*. Hochdosierte topische Steroide bringen hier wenig bis nichts. Einzige Ausnahme bleiben das gehäufte Auftreten von Exazerbationen. Das Mass aller Dinge sind hier Bronchodilatoren, wie zum Beispiel langwirkende Betamimetika und langwirkende Anticholinergika. Daneben unterstützend N-acetylcystein als Antioxidans in den Wintermonaten, sowie Grippe- und Pneumokokkenimpfungen. Akute Exazerbationen benötigen meistens einen kurzfristigen, systemischen Steroidstoss (wie Steroidtest, s.u.), je nach Situation mit oder ohne Antibiotika.

Plötzlich sehen Sie klar. Alles ist jetzt so simpel geworden, dank der einfachen, praxisorientierten Vorgehensweise mit dem Steroidtest. Conditio sine qua non bleibt allerdings das korrekte Durchführen einer Spirometrie. Ohne grossen Aufwand, mit Ihren praxiseigenen, einfachen Mitteln stellen Sie so die korrekte Diagnose und erhalten – quasi gratis – die Therapievariante, die Ihnen ein optimales Resultat und als Ergebnis einen zufriedenen Patienten garantiert. ■

Dr. med. Hanspeter Anderhub
FMH Innere Medizin und Pneumologie
Chesa Via Bella
7522 La Punt Chamues-ch
E-Mail: h.anderhub@gmail.com

* Steroidtest, zwei Therapievarianten:

■ *Triamcort 40 mg i.m.* plus langwirkendes Betamimetikum (z.B. Serevent, Oxis) 2x/Tag.

Kontrollspirometrie nach 1-2 Wochen

■ *Prednison 40 mg/1x täglich während 14 Tagen* (ohne Ausschleichen!) plus langwirkendes Betamimetikum (z.B. Serevent, Oxis) 2x/Tag. Kontrollspirometrie nach 3-4 Wochen

***UPLIFT = Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium**

räumen die Autoren ein, dass der Effekt auf die Lungenfunktion insgesamt gering war und «möglicherweise klinisch nicht relevant».

Auch merken sie an, dass die Studienteilnehmer für die Gruppe der GOLD-II-Patienten wohl nicht ganz repräsentativ waren. Die Studienteilnehmer waren nämlich von niedergelassenen Pneumo-

logen rekrutiert worden und deshalb möglicherweise schwerer krank als viele nach GOLD II zu klassifizierende Patienten in der Hausarztpraxis. Aus der Studie ausgeschlossen waren ohnehin Patienten mit einem präbronchodilatatorischen FEV₁ zwischen 70 und 80 Prozent. Deshalb, so die Autoren, sei eine prospektive Doppelblindstudie mit Patienten, die in der Hausarztpraxis anhand von Spirometrie und Symptomfragebogen rekrutiert würden, besser geeignet, um den Nutzen einer frühen Therapie unter Beweis zu stellen. Jedoch liefere die UPLIFT-Studie eine «starke Evidenz» für

ein solches Vorgehen, schreiben die Autoren. Sie erinnern daran, dass der Abfall der Lungenfunktion in früheren Stadien schneller voranschreitet als in späteren. Eine konsequente Therapie in der Frühphase lasse deshalb auch grössere Erfolgchancen erwarten.

Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.

Interessenlage: Die Studie wurde von Boehringer Ingelheim und Pfizer finanziert.

Uwe Beise