

COPD – die unterschätzte Gefahr

Hinweise zum Management

Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS)

Amsterdam, 24. bis 28. September 2011

Die COPD belegt heute Platz 4 der Todesursachenstatistik. Eine kausale Behandlung gibt es bis anhin nicht, jedoch ist eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs zu erreichen.

.....
CLAUDIA BORCHARD-TUCH

«Es beginnt mit ganz normalem Husten und Auswurf», erklärte Christine Blunt, Faculty of Health and Social Care, London South Bank University, «später kommt Luftnot unter Belastung als weiteres klassisches Symptom hinzu.» Die ersten Symptome sind somit wenig spezifisch, sodass die COPD relativ spät erkannt wird – mit fatalen Folgen: Zurzeit sterben in Europa 300 000 Menschen jährlich an der progressiv verlaufenden Lungenerkrankung.

Die Krankheit verläuft schleichend, ein erster Husten entwickelt sich zu Anfällen akuter Atemnot, die Betroffenen verlieren ihre körperliche Leistungsfähigkeit, der Allgemeinzustand verschlechtert sich, Depressionen können auftreten. Klagen die Patienten über Luftnot unter Belastung, hat die Gewebeerstörung in der Lunge bereits eingesetzt. Ein Teufelskreislauf entsteht: Die Atemnot führt zu Bewegungsmangel, was zu einer weiteren Abnahme der Fitness führt. Immer mehr Lungengewebe geht verloren, was der Körper durch ein erhöhtes Atemvolumen auszugleichen versucht. Das Atmen wird ineffizienter. Der Arzt wird in der Regel viel zu spät aufgesucht, da es zunächst

ja «nur Husten» ist (*Kasten 1*). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind oft bereits 50 Prozent des Lungenvolumens verloren.

Bei jedem Patienten, der regelmässig unter Atemnot, chronischem Husten oder Auswurf leidet, sollte an eine COPD gedacht werden. Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) hat die COPD in vier Schweregrade eingeteilt (*Tabelle 1*). Die Diagnose richtet sich nach den Beschwerden des Patienten, in erster Linie aber nach den Ergebnissen des Lungenfunktionsstests.

Komplexe Pathomechanismen

Auf dem Kongress wurde deutlich, dass die zugrunde liegenden Pathomechanismen der COPD nur teilweise geklärt sind. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Entzündungen in den Atemwegen und im Lung parenchym im Wesentlichen durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und CD8+-T-Lymphozyten ausgelöst werden. Diese Zellen aktivieren verschiedene Proteasen und leiten eine Fibrose der kleinen Atemwege ein.

Schliesslich kommt es zum Untergang von Lungenparenchym.

Eine Hyperreagibilität des Bronchialsystems führt reflektorisch zu einer Freisetzung von Acetylcholin. Acetylcholin löst eine Degranulation der Mastzellen in der Bronchialwand aus. Hierbei werden Entzündungsmediatoren freigesetzt. Acetylcholin und andere Mediatoren führen zu Bronchokonstriktion, Hypersekretion von zähem Schleim und der Ausbildung eines Wandödems.

Die Zilienfunktion ist beeinträchtigt, sodass der Schleimtransport gestört ist und sich Schleim in der Lunge ansammelt. Dies wird durch sekundäre bakterielle Infektionen verstärkt. Haupterreger sind Haemophilus influenzae, Pneumokokken, Staphylokokken und verschiedene gramnegative Keime. Die von den Bakterien produzierten Mediatoren und Toxine verstärken den Krankheitsprozess.

Individualisierte Therapie gefordert

Da es sich bei der COPD um ein komplexes Krankheitsgeschehen handelt, dessen Schweregrad von zahlreichen

Kasten 1:

Was weiss die Öffentlichkeit über COPD?

Eine im August 2011 von Novartis durchgeführte Befragung bei mehr als 6000 Teilnehmern in 6 Ländern ergab:

- ❖ 72 Prozent der Befragten dachten, dass COPD nur Raucher betrifft.
- ❖ 65 Prozent der Teilnehmer war nicht bewusst, dass COPD auch unter 65-Jährige betreffen kann, und 50 Prozent glaubten nicht, dass Frauen auch betroffen sein könnten.
- ❖ 25 Prozent dachten fälschlicherweise, dass COPD durch eine Infektion verursacht wird.
- ❖ 18 Prozent glaubten, dass COPD-Patienten genauso aktiv wie Gesunde sind.
- ❖ Bei einer Einordnung von 10 Krankheiten, die die Haupttodesursache in den USA und der EU darstellen, setzten die Befragten COPD auf den 8. Platz.

Tabelle 1:

Schweregrade der COPD

Schweregrad	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	Symptomatik
I (leichtgradig)	> 80%	< 70%	Leichte Atemwegsobstruktion, häufig begleitet von chronischem Husten und Auswurf. In diesem Stadium merkt der Patient möglicherweise noch gar nicht, dass seine Lungenfunktion eingeschränkt ist.
II (mittelgradig)	50–80%	< 70%	Stärkere Atemwegsobstruktion, Atemnot bei körperlicher Anstrengung. Husten und Auswurf können jetzt häufiger auftreten. Zumeist suchen die Patienten in diesem Stadium den Arzt auf.
III (schwer)	30–50%	< 70%	Ausgeprägte Atemnot, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Erschöpfung und wiederkehrende Exazerbationen – plötzliche, potenziell lebensbedrohliche Verstärkung des Schweregrads der Symptome, die die Lebensqualität des Patienten fast immer beeinträchtigen.
IV (sehr schwer)	< 30%	< 70%	Schwere Atemwegsobstruktionen und chronische respiratorische Insuffizienz.

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität); FVC = forcierte Vitalkapazität

Tabelle 2:

Therapieleitlinien nach GOLD

I	II	III	IV
Aktive Reduktion von Risikofaktoren: Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen			
	Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren lang wirksamen Bronchodilatoren, zusätzlich Rehabilitation		
		Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei wiederkehrenden Exazerbationen	
			Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz; prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

Faktoren, unter anderem auch von Komorbiditäten, abhängt, müssen die therapeutischen Massnahmen individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Ziele eines guten Therapiemanagements sind die Prävention und Kontrolle der Symptome, insbe-

Nicht medikamentöse Massnahmen von Anfang an
COPD-Patienten sollten mit dem Rauchen aufhören (*Kasten 2*) und zudem gegen Pneumokokken und Influenza geimpft werden. Bei Übergewicht ist eine Ernährungsumstellung angesagt.

Bereiche sich ausdehnen können. Eventuell ist eine Lungentransplantation indiziert.

Medikamentöse Therapie nach Schweregrad

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung (*Tabelle 2*). Kombinationstherapien verbessern oftmals das Outcome. So kann beispielsweise eine Kombination aus zwei verschiedenen Bronchodilatoren im Vergleich zur Erhöhung der Dosis eines einzelnen Bronchodilators die Wirksamkeit der Therapie verbessern und die Nebenwirkungsrate senken.

Bronchodilatoren stellen die Basis der COPD-Therapie dar (*Tabelle 3*). Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten), Beta-2-Agonisten und Methylxanthine können als Kombinations-

«Der Arzt wird in der Regel viel zu spät aufgesucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind oft bereits 50 Prozent des Lungenvolumens verloren.»

sondere die Verbesserung der Atemnot und damit der körperlichen Belastbarkeit und die Verringerung von Komplikationen. Der Arzt muss dem gefährlichen Teufelskreislauf aus Zunahme der Atemnot und Verringerung der körperlichen Belastbarkeit entgegenwirken. Hierdurch kann zumindest das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden.

Jeder Patient sollte sich ausreichend bewegen, sich hierbei jedoch nicht überanstrengen. Expositionen gegenüber Staub und luftverschmutzenden Substanzen sollten möglichst vermieden werden. Der Arzt sollte bei Stadium-IV-Patienten prüfen, ob chirurgische Behandlungsmassnahmen indiziert sind. Hierbei werden schwer erkrankte Lungenareale entfernt, sodass gesündere

Tabelle 3:

Medikamentöse Therapie

Lang wirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)	Derzeit zugelassen: Tiotropium (Spiriva®) ❖ Wirkdauer: 24 Stunden ❖ Wird 1-mal täglich als Erhaltungstherapie angewendet
Kurz wirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (SAMA)	Inhalative Substanzen, z.B. Ipratropiumbromid (Atrovent®) ❖ Wirkdauer 6-8 Stunden
24 Stunden wirksame Beta-2-Agonisten (LABA 24)	Inhalative Substanzen, derzeit verfügbar: Indacaterol (Onbrez®) ❖ Wirkdauer: 24 Stunden ❖ Wird 1-mal täglich angewendet
Lang wirksame Beta-2-Agonisten (LABA)	Inhalative Substanzen, z.B. Salmeterol (Serevent®) und Formoterol (Foradil®) ❖ Zurzeit auf dem Markt erhältliche Medikamente haben eine Wirkdauer von 12 Stunden ❖ Zurzeit auf dem Markt erhältliche Medikamente werden 2-mal täglich als Erhaltungstherapie eingesetzt
Kurz wirksame Beta-2-Agonisten (SABA)	Inhalative Substanzen, z.B. Salbutamol (z.B. Ventolin®), Fenoterol (Berotec N®) oder Terbutalin (Bricanyl®) ❖ Wirkdauer 4-6 Stunden ❖ Werden bei Bedarf als Notfallmedikation angewendet
Methylxanthine, Roflumilast	❖ Orale Medikamente, z.B. Theophyllin retard (Euphyllin® retard N, Unifyl® Continus®) oder Roflumilast (Daxas®) ❖ Vorzugsweise bei Exazerbationen oder bei Nichtansprechen auf die Standardtherapien

therapie verabreicht werden. In neueren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass anders als beim Asthma bronchiale inhalative Muscarinrezeptor-Antagonisten besser bronchodilatatorisch wirken als kurz wirksame Sympathomimetika. Dies steht in Übereinstimmung mit der zentralen Rolle von Acetylcholin bei der Pathophysiologie der COPD und hat zur Entwicklung von Tiotropiumbromid geführt. Tiotropiumbromid (Spiriva®) wirkt selektiv an M3-Rezeptoren der Lunge. Es muss nur 1-mal täglich inhalativ appliziert werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 18 µg.

Der orale Phosphodiesterase-(PDE4-) Hemmer Roflumilast (Daxas®, nicht im CH-Kompendium) ist für die Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit

Kasten 2:

Risiko Rauchen

Nur in Ausnahmefällen entwickelt sich eine COPD allein durch das dauerhafte Einatmen von Stäuben oder Gasen, durch virale Infekte oder aufgrund einer genetischen Veranlagung. Zumeist ist Rauchen zumindest mitbeteiligt. Und das Erkrankungsrisiko steigt, je länger und je mehr der Betreffende zum Glimmstengel greift. Auch Nichtraucher werden nicht verschont, wenn sie häufig den Qualm anderer einatmen müssen. In den Bronchien machen sich vor allem die zahlreichen Oxidanzien aus dem Tabakrauch an ihr zerstörerisches Werk. Sie lösen dort Entzündungsreaktionen aus und aktivieren die Makrophagen, die ihrerseits das Lungengewebe zerstören. Auch der Selbstreinigungsmechanismus der Bronchien gerät aus dem Gleichgewicht. Der Rauch zerstört die Zilien und verstärkt die Schleimproduktion.

einem Bronchodilatator zugelassen. Eine von Professor Peter Calverley, Universität Liverpool, vorgestellte ge-

milast ist kein direkter Bronchodilatator, sondern eine nichtsteroidale, antiinflammatorisch wirksame Substanz.

Die orale Applikationsform stellt einen Vorteil gegenüber der Inhalationsanwendung dar, die speziell älteren Patienten oft Schwierigkeiten bereitet. Bis ein Therapieeffekt nachweisbar ist, können jedoch einige Wochen vergehen.

Bei symptomatischen GOLD-III- und GOLD-IV-Patienten mit wiederkehrenden

«Es ist von grösster Bedeutung, Exazerbationen zu verhindern, denn ihnen kommt eine Schlüsselfunktion beim Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu.»

schwerer und sehr schwerer COPD (FEV₁ < 50%/Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen zusätzlich zu einer Behandlung mit

poolte Analyse zweier plazebokontrollierter Studien ergab, dass Roflumilast signifikant die Rate moderater und schwerer Exazerbationen senkt. Roflu-

Exazerbationen kann zusätzlich zur Bronchodilatation eine Dauertherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (inhalative corticosteroids, ICS) sinnvoll sein. Zu beachten ist, dass Glukokortikoide bei COPD keine so starken Effekte zeigen wie bei Asthma. Zu den am häufigsten eingesetzten ICS gehören Beclomethason (BECeco Easyhaler®, Qvar® 50/100/Autohaler™), Budesonid (z.B. Pulmicort®, in Symbicort®, in Seretide®, Vannair™), Fluticason (Axotide®, in Seretide®) und Triamcinolon. Zu den oralen Kortikosteroiden zählen Prednison und Methylprednisolon.

Bei massiver Verschleimung können Mukopharmaka wie Acetylcystein (z.B. Fluimucil®), Ambroxol (z.B. Bisolvon®), Myrtilol (z.B. Sibrovita®) und Cineol zum Einsatz kommen. Bei niedrigem Sauerstoffspiegel ist eine Sauerstofftherapie indiziert.

Exazerbationen unter Kontrolle halten

«Es ist von grösster Bedeutung, Exazerbationen zu verhindern», erklärte Professor Dario Olivieri vom Universitätsklinikum Parma, Italien. «Ihnen kommt eine Schlüsselfunktion beim Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu.» Obwohl Antibiotika nicht zur Basisbehandlung gehören, werden sie bei einem grossen Teil der Exazerbationen eingesetzt. Die Indikation für den Einsatz von Antibiotika hängt jedoch von bestimmten Voraussetzungen ab. Hierzu zählen eine Zunahme von Sputummenge und Sputumpurulenz im Zusammenhang mit der Exazerbation als klinische Indikatoren für das Vorhandensein einer bakteriellen Infektion. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Quellen:

50. COPD-Management: Poster Discussion 25. September 2011.

394. COPD-Mechanisms: Poster Discussion 27. September 2011.

Oral Presentation: C. Blunt, et al. Lung cancer and COPD multidisciplinary teams: Exploring comparisons of patient perception, 25. September 2011.

Oral Presentation: C. Blunt, et al.: Lung cancer and COPD multidisciplinary teams: Exploring comparisons of patient perception, 25. September 2011.

Oral Presentation: D. Olivieri: Reducing exacerbations in COPD with OM-85: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, 25. September 2011.

Poster Discussion: P. Calverley, et al.: Impact of romflumilast on the rate and duration of exacerbations and overall steroid load in patients with COPD 25. September 2011.

Expertengespräch mit Prof. Dr. Marius M. Hoepfer, Medizinische Hochschule Hannover, und PD Dr. med. Kai Michael Beeh, insaf Institut Wiesbaden, am 26.09.2011.