

# COPD – Update 2014 der GOLD-Guidelines

## Neues zur Anwendung von Bronchodilatoren

In der aktualisierten Fassung der COPD-GOLD-Leitlinie wird der Nutzen von Kombinationen verschiedener Bronchodilatoren diskutiert. Mit Regimen eines lang wirksamen Beta-2-Agonisten und eines lang wirksamen Anticholinergikums wurde in Studien eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu den Einzelsubstanzen erreicht. Da die Datenlage zu den «patient-reported outcomes» jedoch bis anhin keine ausreichende Evidenz für eine bessere Prävention von Exazerbationen liefert, werden diese Kombinationen derzeit nicht als Erstlinienoption empfohlen.

### GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) hat 2014 eine aktualisierte Fassung ihrer Leitlinie zur Diagnose, zum Management und zur Prävention der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) herausgegeben. Die Behandlung der COPD beinhaltet nicht medikamentöse Massnahmen und Medikamente. Das Ziel der pharmakologischen Therapie besteht in der Linderung der Beschwerden, der Reduzierung der Schwere und der Häufigkeit der Exazerbationen sowie in einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Der langfristige Verlust der Lungenfunktion kann mit den derzeit verfügbaren Medikamenten jedoch nicht verhindert werden (1).

## Merksätze

- ❖ Die Behandlung der COPD richtet sich nach den spirometrischen Ergebnissen, den Symptomen und dem Exazerbationsrisiko.
- ❖ Bronchodilatoren sind die zentralen Medikamente zum Management der Symptome.
- ❖ Wird mit Einzelsubstanzen bei Patienten der Gruppen B, C und D keine ausreichende Wirksamkeit erzielt, kann eine Kombination verschiedener Bronchodilatoren in Betracht gezogen werden.

Bronchodilatoren sind die zentralen Medikamente für das symptomatische Management der COPD (Tabelle 1). Sie verbessern die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume) und andere spirometrische Kenngrössen über eine Veränderung des Tonus der glatten Muskulatur der Atemwege. Bronchodilatoren verbessern die Lungenentleerung, reduzieren die dynamische Hyperinflation und steigern die körperliche Leistungsfähigkeit. Das Ausmass dieser symptomatischen Verbesserungen kann – vor allem bei schwerer oder sehr schwerer COPD – nicht immer anhand der Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Werts prognostiziert werden. Aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils empfehlen die GOLD-Experten, inhalative Bronchodilatoren vorzuziehen. Bei der Inhalationstherapie ist sicherzustellen, dass der Patient die Inhalationstechnik beherrscht. Bronchodilatoren werden bei Bedarf oder regelmässig zur Symptomreduzierung gegeben (1).

### Beta-2-Agonisten

Bei Beta-2-Agonisten erfolgt die Entspannung der Bronchialmuskulatur über die Stimulierung der Beta-2-Adrenorezeptoren. Die bronchienerweiternden Effekte kurz wirksamer Beta-2-Agonisten dauern etwa 4 bis 6 Stunden an. Bei regelmässiger Anwendung nach Bedarf verbessern sich Lungenfunktion und Symptome. Hohe Dosierungen kurz wirksamer Beta-2-Agonisten werden für Patienten, die bereits mit lang wirksamen Bronchodilatoren behandelt werden, nicht empfohlen.

Die lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA = Long Acting Beta Agonist) Formoterol und Salmeterol weisen eine Wirkungsdauer von etwa 12 Stunden auf. Bei Indacaterol handelt es sich um einen Beta-2-Agonisten mit einer Wirkungsdauer von 24 Stunden. Die bronchienerweiternde Wirkung von Indacaterol ist signifikant ausgeprägter als die von Formoterol oder Salmeterol und vergleichbar mit der des Anticholinergikums Tiotropium. Die Stimulierung der Beta-2-Adrenorezeptoren kann mit unerwünschten Wirkungen wie Tachykardie, Herzrhythmusstörungen oder Tremor verbunden sein (1).

### Anticholinergika

Die atemwegserweiternde Wirkung von Anticholinergika beruht auf der Blockierung verschiedener Muskarinrezeptoren. Der bronchienerweiternde Effekt kurz wirksamer inhalativer Anticholinergika wie Ipratropium oder Oxitropium bleibt bis zu 8 Stunden bestehen und hält somit länger an als die dilatatorische Wirkung kurz wirksamer Beta-2-Agonisten (1).

**Tabelle 1:**  
**Bronchodilatoren zur Behandlung der COPD (nach GOLD-Report 2014)**

Substanzklasse	Handelspräparate
kurz wirksame Beta-2-Agonisten	Fenoterol (Berotec N <sup>®</sup> ), Salbutamol (Ventolin <sup>®</sup> und Generika), Terbutalin (Bricanyl <sup>®</sup> )
lang wirksame Beta-2-Agonisten	Arformoterol (nicht im AK der Schweiz), Formoterol (Foradil <sup>®</sup> , Oxis <sup>®</sup> , Indacaterol (Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ), Salmeterol (Serevent <sup>®</sup> ), Tulobuterol (nicht im AK der Schweiz)
kurz wirksame Anticholinergika	Ipratropiumbromid (Atrovent <sup>®</sup> , Rhinovent <sup>®</sup> und Generika), Oxitropiumbromid*
lang wirksame Anticholinergika	Acclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> ), Glycopyrroniumbromid (Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ), Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> )
Kombination: kurz wirksamer Beta-2-Agonist + Anticholinergikum in einem Inhalator	Fenoterol/Ipratropium (Berodual <sup>®</sup> ), Salbutamol/Ipratropium (Dospir <sup>®</sup> und Generika)
Kombination: lang wirksamer Beta-2-Agonist + Anticholinergikum in einem Inhalator	Indacaterol/Glycopyrronium (nicht im AK der Schweiz), Vilanterol/Umeclidinium (nicht im AK der Schweiz)
Methylxanthin	Aminophyllin (Aminophyllin Amino <sup>®</sup> ), Theophyllin (Euphyllin <sup>®</sup> und Generika)
Kombination: lang wirksamer Beta-2-Agonist + Kortikosteroid in einem Inhalator	Formoterol/Budesonid (Symbicort <sup>®</sup> Turbuhaler, Vannair <sup>®</sup> Dosieraerosol), Formoterol/Mometason (nicht im AK der Schweiz), Salmeterol/Fluticason (Seretide <sup>®</sup> ), Vilanterol/ Fluticasonfuroat (Relvar <sup>®</sup> Ellipta)

**Tabelle 2:**  
**Risikoevaluierung bei COPD (nach GOLD-Report 2014)**

Patientenkategorie	Charakteristika	Spirometrische Klassifizierung	Exazerbationen pro Jahr	Symptome (CAT)	Atemnot (mMRC)
A	geringes Risiko, wenige Symptome	GOLD 1-2	≤ 1	< 10	0-1
B	geringes Risiko, mehr Symptome	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 10	≥ 2
C	hohes Risiko, wenige Symptome	GOLD 3-4	≥ 2	< 10	0-1
D	hohes Risiko, ausgeprägte Symptome	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 10	≥ 2

GOLD 1: FEV<sub>1</sub> > 70% Soll, GOLD 2: 50% < FEV<sub>1</sub> < 80% Soll, GOLD 3: 30% < FEV<sub>1</sub> < 50% Soll, GOLD 4: FEV<sub>1</sub> < 30% Soll, CAT = COPD Assessment Test, mMRC = modified Medical Research Council Dyspnea Scale

Die lang wirksamen Anticholinergika (LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist) Acclidinium und Glycopyrronium wurden als neue Substanzen in die aktuellen GOLD-Leitlinien aufgenommen (2). Acclidinium erweitert die Atemwege über mindestens 12 Stunden, während Tiotropium und Glycopyrronium eine Wirkdauer von mehr als 24 Stunden aufweisen. Acclidinium und Glycopyrronium zeigen im Hinblick auf die Verbesserung der Lungenfunktion und der Atemnot eine mit Tiotropium vergleichbare Wirksamkeit (1). Anticholinergika werden nur geringfügig absorbiert, wodurch systemische Effekte limitiert werden. Anticholinergika haben sich über ein breites Dosierungsspektrum und unter verschiedenen klinischen Bedingungen als sehr sicher erwiesen. In einer Metaanalyse war Tiotropium bei Applikation über den Respimat<sup>®</sup>-Inhalator zwar mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Plazebo verbun-

den (1). In der TIOSPIR-Studie (TIOtroprium Safety and Performance In Respimat) zeigte sich jedoch kein Unterschied im Hinblick auf die Exazerbations- oder die Mortalitätsrate beim Vergleich der Applikation mit Respimat<sup>®</sup> oder einem Trockenpulverinhalator (1, 2).

#### Theophyllin

Das orale Methylxanthin Theophyllin ist weniger wirksam und weniger gut verträglich als inhalative lang wirksame Bronchodilatoren. Die Anwendung wird daher nicht empfohlen, solange die anderen Medikamente zur Verfügung stehen. Mit der Zugabe von Theophyllin zu Salmeterol wurde allerdings eine ausgeprägtere Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Werts und der Atemnot erreicht als mit Salmeterol allein. Niedrig dosiertes Theophyllin reduziert Exazerbationen, verbessert aber nicht die Lungenfunktion.

**Tabelle 3:**  
**Initiales pharmakologisches Management der COPD (nach GOLD-Report 2014)**

Patientengruppe	Empfohlene First-Line-Medikamente	Alternativen	Weitere Möglichkeiten
A	kurz wirksames Anticholinergikum bei Bedarf oder kurz wirksamer Beta-2-Agonist	LAMA oder LABA bei Bedarf oder kurz wirksamer Beta-2-Agonist + kurz wirksames Anticholinergikum	Theophyllin
B	LAMA oder LABA	LAMA + LABA	kurz wirksamer Beta-2-Agonist +/- oder kurz wirksames Anticholinergikum Theophyllin
C	ICS + LABA oder LAMA	LAMA + LABA oder LAMA + PDE-4-Hemmer oder LABA + PDE-4-Hemmer	kurz wirksamer Beta-2-Agonist +/- oder kurz wirksames Anticholinergikum Theophyllin
D	ICS + LABA +/- oder LAMA	ICS + LABA + LABA oder ICS + LABA + PDE-4-Hemmer oder LAMA + LABA oder LAMA + PDE-4-Hemmer	Carbocystein kurz wirksamer Beta-2-Agonist +/- oder kurz wirksames Anticholinergikum Theophyllin

ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: lang wirksames Anticholinergikum; PDE-4-Hemmer: Phosphodiesterase-4-Hemmer

Die Toxizität von Methylxanthinen ist dosisabhängig. Der grösste Nutzen zeigt sich erst bei annähernd toxischen Dosierungen. Zu den Nebenwirkungen gehören Arrhythmien und Krampfanfälle. Als weitere unerwünschte Wirkungen wurden Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Übelkeit und Sodbrennen beobachtet. Zudem kann es zu signifikanten Wechselwirkungen mit gängigen Medikamenten wie Herzglykosiden (z.B. Digoxin®, Digitoxin®) kommen, und im Gegensatz zu anderen Bronchodilatoren besteht bei Methylxanthinen ein Überdosierungsrisiko.

**Kombinationstherapie mit Bronchodilatoren**

Die Kombination verschiedener Bronchodilatoren mit unterschiedlichen Mechanismen und Wirkdauern kann die Bronchierweiterung bei vergleichbar oder weniger häufigen Nebenwirkungen verbessern.

Die Kombination eines kurz wirksamen Beta-2-Agonisten und eines Anticholinergikums resultiert in einer ausgeprägteren und länger anhaltenden Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Werts als jede Substanz für sich allein. Innerhalb eines Behandlungszeitraums von 90 Tagen wurde keine Tachyphylaxie beobachtet. Die Kombination eines Beta-2-Agonisten mit einem Anticholinergikum und/oder Theophyllin könnte mit zusätzlichen Verbesserungen der Lungenfunktion verbunden sein.

Bei einer kurzfristigen Kombinationstherapie mit Formoterol und Tiotropium wurde ein grösserer Effekt auf den FEV<sub>1</sub>-Wert erzielt als mit den Einzelkomponenten. Kombinationen aus kurz wirksamen Beta-2-Agonisten und Anticholinergika sind den Einzelsubstanzen bezüglich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Werts und der Symptome ebenfalls überlegen.

Mit Kombinationen eines lang wirksamen Beta-2-Agonisten und eines lang wirksamen Anticholinergikums wurde in Studien eine signifikante Zunahme der Lungenfunktion erreicht, und mittlerweile werden Fixkombinationen wie Indacaterol/Glycopyrronium (EU: Ultibro® Breezhaler®) oder Vilanterol/Umeclidinium (EU, USA: Anoro® Ellipta®) auf dem Markt angeboten (Tabelle 1) (1, 2). Daher sei eigentlich eine explizite Empfehlung von LABA-/LAMA-Kombinationen erwartet worden, erläutert Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Leiter der Klinik für Pneumologie am Universitätsklinikum Marburg (2). Eine Kombination aus kurz oder lang wirksamen Beta-2-Agonisten und Anticholinergika sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen jedoch erst in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome mit Einzelsubstanzen nicht gelindert werden können (1). Die GOLD-Experten begründen die Einstufung als Zweitlinienoption damit, dass die Datenlage zu den Ergebnissen bezüglich der «patient-reported outcomes» (PRO) derzeit noch begrenzt ist. Ihrer Ansicht nach liegt daher bis anhin zu wenig Evidenz vor, um entscheiden zu können, ob eine Kombination lang wirksamer Bronchodilatoren effektiver zur Verhinderung von Exazerbationen ist als ein lang wirksames Anticholinergikum allein (1, 2).

Desweiteren stehen Fixkombinationen aus einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten und einem inhalativen Kortikosteroid wie Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason oder Vilanterol/Fluticasonfuroat zur Verfügung. In Studien haben sich diese Kombinationen zur Verbesserung der Lungenfunktion und zur Reduzierung von Exazerbationen bei mittelschwerer bis sehr schwerer COPD als effektiver im Vergleich



## NACHGEFRAGT

Prof. Dr. Jörg D. Leuppi  
Kantonsspital Baselland in Liestal

### Was ändert sich durch diese Empfehlungen in der Praxis?

**Prof. Dr. Jörg Leuppi:** Die neuen Empfehlungen erlauben eine flexiblere und individuellere Behandlung, da neben den lungenfunktionellen Stadien noch weitere Parameter wie Symptome und Exazerbationshäufigkeit in die Therapieentscheidung einfließen.

### Wie früh sollte mit Bronchodilatoren begonnen werden und wann mit Kortikosteroiden?

**Leuppi:** Gruppe A braucht nur ein Notfallmedikament. Aber ab Gruppe B sollte sicher mit lang wirksamen Bronchodilatoren (entweder ein lang wirksames Anticholinergikum oder ein lang wirksames Beta-2-Mimetikum, ggf. rasch auch die Kombination von beiden) begonnen werden. Durch die so erreichte Entblähung haben die Patienten weniger Atemnot und werden auch klar leistungsfähiger. Weiter reduziert man damit auch die Exazerbationshäufigkeit. Inhalative Kortikosteroide sollten erst bei Patientengruppe C eingesetzt werden beziehungsweise bei Patienten, die unter häufigen Exazerbationen leiden.

### Neben Tiotropium stehen als LAMA nun auch Acclidinium und Glycopyrronium zur Verfügung. Nach welchen Gesichtspunkten kann der Arzt eine dieser Substanzen für einen bestimmten Patienten auswählen?

**Leuppi:** Da gibt es ganz unterschiedliche Aspekte, zum Beispiel Wirkungseintritt (die beiden neueren Substanzen zeigen einen rascheren Wirkungseintritt), Häufigkeit der Applikation (Acclidinium muss zweimal am Tag inhaliert werden) und Studien-

lage (die grösste Datenlage besteht für Tiotropium). Es gibt sicher Patienten, denen ist der rasche Wirkungseintritt wichtig, gewisse Patienten bevorzugen eine zweimal tägliche Inhalation und wiederum andere wollen bei ihrem wohlbekannten und gut verträglichen Produkt bleiben. Die Wahl des Produktes muss zunehmend individuell auch unter Berücksichtigung der Inhalerdevices etc. mit dem Patienten besprochen werden.

### Mit einer Kombination lang wirksamer Bronchodilatoren kann eine signifikant ausgeprägtere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden als mit den Einzelsubstanzen. Kann möglicherweise auch der COPD-bedingte weitere Verlust der Lungenfunktion im Sinne einer Krankheitsmodifizierung verlangsamt werden?

**Leuppi:** Das konnte bis anhin kein Produkt eindeutig zeigen. Diese Frage bleibt offen und muss weiter untersucht werden.

### Welcher Gesichtspunkt ist in der klinischen Praxis wichtiger – Lungenfunktion oder subjektive Symptomverbesserung?

**Leuppi:** Für die betroffenen Patienten stehen insbesondere die Symptomatik, die Leistungsfähigkeit sowie die Verhinderung von Exazerbationen im Vordergrund. Entsprechend steht sicher die Symptomkontrolle im Fokus.

### Wie kann der Arzt die Compliance von COPD-Patienten im Hinblick auf die regelmässige Applikation verbessern? Verbessert sich die Compliance, wenn beispielsweise ein lang wirksamer Bronchodilatator nur einmal täglich appliziert werden muss?

**Leuppi:** Grundsätzlich gilt: Je seltener am Tag Medikamente eingenommen beziehungsweise inhaliert werden müssen, umso besser beziehungsweise konsequenter werden sie verwendet werden. Trotzdem gibt es individuelle Unterschiede; wie schon erwähnt, gibt es auch Patienten, die eine mehrmals tägliche Inhalation bevorzugen. ❖

Die Fragen stellte Christine Mücke.

zu den Einzelsubstanzen erwiesen. In einer Metaanalyse wurde zudem eine Reduzierung der Mortalität festgestellt. Kombinationen aus einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten und einem inhalativen Kortikosteroid sind mit einem erhöhten Pneumonierisiko, jedoch nicht mit weiteren signifikanten unerwünschten Wirkungen verbunden (1).

### Management der stabilen COPD

Das pharmakologische Management der COPD richtet sich nach den spirometrischen Ergebnissen sowie nach den individuellen Symptomen und dem Exazerbationsrisiko des Patienten (Tabelle 2). Für Patienten der Gruppe A empfehlen die Experten einen kurz wirksamen Bronchodilatator bei Bedarf als Medikament der ersten Wahl (Tabelle 3). Patienten der Gruppe B sollten lang wirksame Bronchodilatoren erhalten. Da sich aus der Evidenz keine vorzuziehende Medikamentenklasse ergibt, sollte sich die Auswahl eines geeigneten Präparats nach der individuell empfundenen Symptomlinderung des Patienten richten. Bei schwerer Atemnot ist

ein Kombinationsregime lang wirksamer Bronchodilatoren eine Alternative. Für Patienten der Gruppe C empfehlen die Experten eine Fixkombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Anticholinergikum oder einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten. Für Patienten der Gruppe D wird als Erstlinienregime ein inhalatives Kortikosteroid plus ein lang wirksames Anticholinergikum oder ein lang wirksamer Beta-2-Agonist empfohlen. Diese First-Line-Option wird jedoch kontrovers diskutiert, da die Evidenz vorwiegend aus Kurzzeitstudien stammt. ❖

### Petra Stölting

Quellen:

1. Decramer M et al.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). <http://www.goldcopd.org>
2. Reisdorf S: Nicht GOLD-wert gegen COPD: doch keine Erstlinienempfehlung für die LABA/LAMA. [www.medscapemedizin.de/artikel/4902073?src=wnl\\_medpl\\_15002014](http://www.medscapemedizin.de/artikel/4902073?src=wnl_medpl_15002014), Medscape Deutschland, 2. April 2014.

Interessenkonflikte: keine deklariert