

Schweizer Empfehlungen zum Management der COPD

Update 2018

Vor Kurzem wurde eine aktualisierte Fassung der Schweizer Richtlinien zu Diagnose, Prävention und Behandlung der stabilen COPD und akuter Exazerbationen herausgegeben. Die Empfehlungen basieren auf der Literatur sowie auf den Guidelines der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) und anderen nationalen Richtlinien.

Respiration

Entsprechend der überarbeiteten Definition der GOLD ist die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) durch persistierende Atemwegssymptome und eine Atemflusslimitation aufgrund von Veränderungen der Atemwege und/oder der Alveolen gekennzeichnet, die durch eine signifikante Exposition gegenüber Schadpartikeln oder -gasen verursacht wurden.

Diagnose

Eine COPD sollte bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die Zigarettenrauch oder anderen Schadstoffen ausgesetzt waren und unter Atemnot, chronischem Husten oder Sputum leiden. Die Diagnose erfolgt anhand der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und der Evaluierung der Atemwegsobstruktion. Zur Absicherung der Diagnose ist eine spirometrische Untersuchung (postbronchodilatatorische FEV₁/FVC-Ratio < 70%; FEV₁ = forcierte expiratorische Einsekundenvolumen; FVC = forcierte Vitalkapazität) erforderlich.

ABCD-Beurteilungsinstrument

Nach der Diagnose empfehlen die überarbeiteten GOLD-Richtlinien ein kombiniertes Evaluierungsverfahren (ABCD-Beurteilungsinstrument) zur Klassifizierung der Patienten entsprechend ihrer Atemflusslimitation, der Beeinträchtigung des Alltags durch die Symptome und dem Exazerbationsrisiko (*Abbildung 1*).

Pharmakologisches Management der stabilen COPD

Bis anhin kann keines der verfügbaren Medikamente den langfristigen Verlust der Lungenfunktion – das Hauptkennzeichen der COPD – modifizieren. Die Ziele des pharmako-

logischen Managements bestehen daher in der Linderung der Beschwerden, einer Reduktion der Exazerbationshäufigkeit und -schwere sowie in der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und des Gesundheitszustands.

Bronchodilatoren

Inhalative Bronchodilatoren bewirken eine Entspannung der glatten Muskulatur in den Bronchien und vermindern so die Atemwegsobstruktion, die Atemflusslimitation und die Lungenüberblähung. Dadurch verbessert sich auch die körperliche Leistungsfähigkeit. Inhalative Bronchodilatoren werden oralen vorgezogen, weil so die Wirksamkeit des Medikaments in den Bronchien maximiert und systemische Nebenwirkungen minimiert werden können.

Derzeit stehen drei Bronchodilatator-Hauptklassen zur Verfügung. Dabei handelt es sich um beta-2-adrenerge Agonisten, Muskarinrezeptorantagonisten und PDE-(Phosphodiesterase-)Hemmer (Methylxanthine). Bei Beta-2-Agonisten erfolgt die Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur durch die Stimulierung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors, bei Muskarinrezeptorantagonisten durch die Blockade der Acetylcholinaktivität.

Kurz wirksame Beta-2-Agonisten (SABA = short acting beta-agonists) und kurz wirksame Muskarinantagonisten (SAMA = short acting muscarinic antagonists) sind vergleichbar wirksam und werden zur Behandlung der akuten und der chronischen COPD angewendet. SABA und SAMA verbessern die FEV₁ und die Atemwegssymptomatik. SABA weisen eine Wirkungsdauer von 4 bis 6 Stunden auf.

Zur langfristigen Erhaltungstherapie werden vorwiegend LABA (long acting beta-agonists) und/oder LAMA (long acting muscarinic antagonists) verschrieben. LABA sind nach Inhalation einer Einzeldosis etwa 12 Stunden wirksam.

LABA/LAMA-Fixkombinationen sollten den jeweiligen Monotherapien vorgezogen werden, da sie – unabhängig von den verwendeten Wirkstoffen – meist wirksamer sind als die Einzelsubstanzen. So zeigte beispielsweise eine Post-hoc-Analyse der TORNADO-Studie, dass die einmal tägliche Gabe einer LAMA/LABA-Kombination (Tiotropium/Olodaterol; Spiolto® Respimat®) im Vergleich zu Tiotropium allein (Spiriva®) die Lungenfunktion von GOLD-II-, -III- und -IV-Patienten signifikant verbessert, unabhängig davon, ob diese zuvor eine LAMA- oder LABA-Erhaltungstherapie erhalten hatten.

MERKSÄTZE

- ▶ Das überarbeitete ABCD-Beurteilungsinstrument ermöglicht eine Klassifizierung von COPD-Patienten entsprechend der Atemwegsobstruktion, den Symptomen und dem Exazerbationsrisiko.
- ▶ In den aktualisierten Richtlinien werden neue Algorithmen zur Behandlung der stabilen COPD bei Patienten der Gruppen A bis D empfohlen.

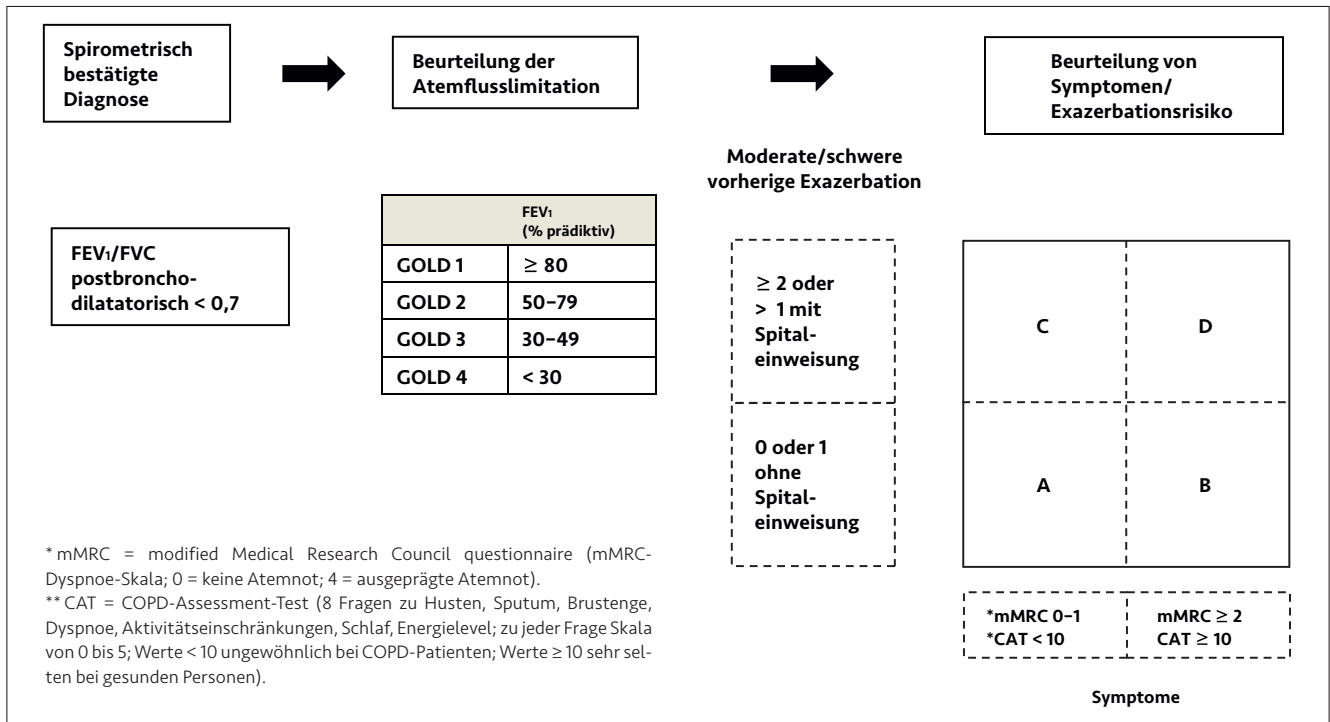


Abbildung 1: Überarbeitetes ABCD-Beurteilungsinstrument (nach Stolz et al. 2018)

In Head-to-head-Studien haben sich LAMA gegenüber SAMA zur Erhaltungstherapie als überlegen erwiesen. Unter Behandlung mit LAMA (Tiotropium) zeigte sich im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von LABA (Indacaterol; Onbrez® Breezhaler®) in klinischen Studien eine stärkere Reduktion der Exazerbationsraten.

Methylxanthine

Der unspezifische PDE-Hemmer Theophyllin (Unifyl®, Aminophyllin®) ist bei mittelgradiger bis schwerer COPD mit einer moderaten Wirksamkeit bezüglich der FEV₁ und der FVC verbunden. Eine Kombination von Theophyllin und einem Beta-2-Agonisten (Salbutamol; Ventolin® und Generika) lindert die Atemnot besser als Theophyllin allein. Die Kombination Theophyllin/Beta-2-Agonist ist der Monotherapie mit Beta-2-Agonisten jedoch nicht überlegen.

PDE-4-Hemmer

Der PDE-4-Hemmer Roflumilast (Daxas®) verbessert die Lungenfunktion und senkt bei Patienten mit schwerer COPD die Exazerbationsrate.

Inhalative Kortikosteroide

Inhalative Kortikosteroide (ICS) reduzieren die Exazerbationsrate, wirken sich jedoch nicht signifikant auf die Mortalität aus. Mit der Kombination ICS/LABA kann die positive Wirkung von ICS verstärkt werden. Von einer langfristigen Monotherapie mit ICS wird bei stabiler COPD daher abgeraten. Bei ausgewählten Patienten mit stabiler COPD und niedrigem Exazerbationsrisiko kann ein schrittweises Absetzen der ICS-Therapie ohne Erhöhung des Exazerbationsrisikos erwogen werden.

In der FLAME-Studie erwies sich die LABA/LAMA-Kombination aus Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®) derjenigen aus dem LABA Salmeterol und dem

ICS Fluticason (Seretide®) hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen, der Verbesserung der Lungenfunktion sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Die IMPACT-Studie allerdings erbrachte bessere Ergebnisse für die LABA/ICS-Kombination (Vilanterol/Fluticason; Relvar® Ellipta®/ Breo® Ellipta®) als für die LAMA/LABA-Kombination (Umeclidinium/Vilanterol; Anoro® Ellipta®). Die Richtlinienexperten stimmen überein, dass ICS nicht bei allen COPD-Patienten von Nutzen sind. Am meisten profitieren Patienten mit schwerer oder teilweise asthmatischer Erkrankung sowie COPD-Patienten mit Eosinophilie.

Dreifach-Inhalationstherapie

In zwei neueren randomisierten Studien war eine Single-Inhaler-Tripeltherapie, bestehend aus LAMA/LABA/ICS (Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason [Trelegy® Ellipta®] bzw. Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium [nicht im AK der Schweiz]) bei Patienten mit stabiler COPD der dualen Standardbehandlung (ICS/LABA [Fluticason/Vilanterol] oder LAMA/LABA [Umeclidinium/Vilanterol]) oder einer Tiotropium-Monotherapie überlegen.

Mit einer Dreifach-Inhalationstherapie können die Therapie-treue der Patienten und darüber möglicherweise auch das Behandlungsergebnis verbessert werden. Bei Patienten, deren Dreifachtherapie ein ICS enthält, wurde eine erhöhte Pneumonieinzidenz beobachtet. Deshalb sollten diese Dreierkombinationen ausgewählten COPD-Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion und mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr vorbehalten bleiben.

Orale Kortikosteroide

Orale Kortikosteroide verbessern bei stabiler COPD die FEV₁. Die langfristige Anwendung ist jedoch mit einer Verminderung der Muskelkraft und der Lungenfunktion verbunden. Dies gilt vor allem bei hohen Dosierungen. In einer

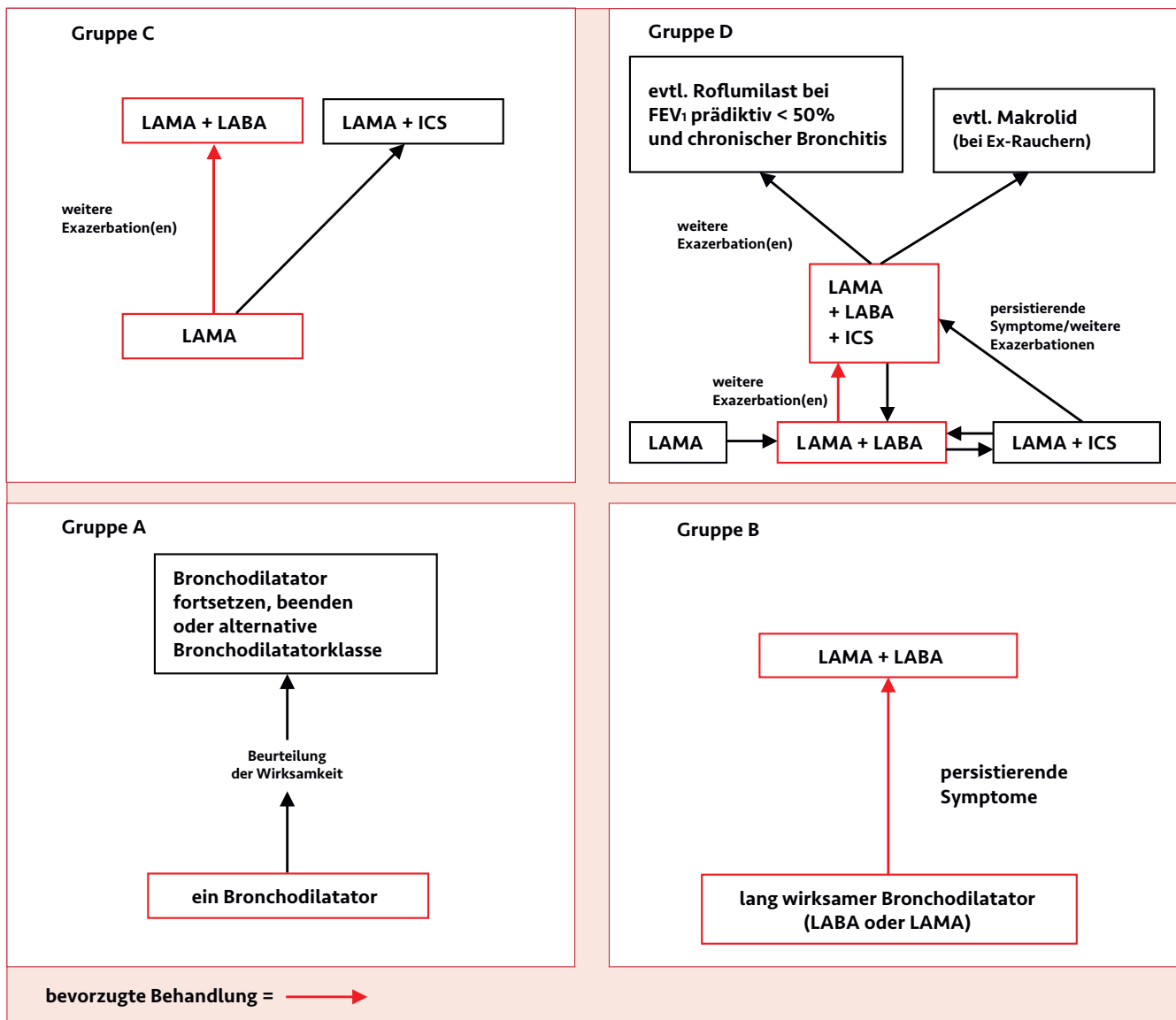


Abbildung 2: Pharmakologische Behandlungsalgorithmen entsprechend der GOLD-Klassifizierung (nach Stolz et al. 2018)

Studie waren langfristig applizierte orale Kortikosteroide bei schwerer COPD mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden.

Immunmodulatoren

Für einen präventiven Effekt des Bakterienextrakts OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) hinsichtlich Exazerbationen liegen bis anhin aus Studien keine eindeutigen Daten vor. Dagegen konnten die Sicherheit und Wirksamkeit des Pelargonium-sidoides-Spezialextrakts EPs® 7630 (Kaloba®) bei stabilen COPD-Patienten GOLD II/III in einer plazebokontrollierten Multizenterstudie belegt werden: EPs® 7630 verlängerte die mittlere Zeit bis zur Exazerbation sowie die Anzahl moderater Exazerbationen während des Behandlungszeitraums und führte zudem zu einer Verringerung des Antibiotikaeinsatzes und zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Mukolytika und Antioxidanzien

Zwei Metaanalysen zeigen, dass eine Langzeittherapie mit Mukolytika oder Antioxidanzien (z.B. N-Acetylcystein) die Exazerbationshäufigkeit bei COPD-Patienten signifikant ver-

ringern kann. Der grösste Nutzen wurde bei Patienten mit häufigen Exazerbationen und hoch dosierter Gabe beobachtet.

Langzeitsauerstofftherapie

Mit einer Langzeitsauerstofftherapie (> 16 h/Tag) kann das Überleben von Patienten mit stabiler COPD und arterieller Hypoxämie verbessert werden.

Pharmakologische Behandlungsalgorithmen

In den aktualisierten GOLD-Richtlinien werden neue Behandlungsalgorithmen für den Beginn und die anschliessende Eskalation/Deeskalation der medikamentösen Behandlung der stabilen COPD entsprechend der Einstufung in die Gruppen A bis D empfohlen (Abbildung 2).

Zur initialen Behandlung aller Patientengruppen (A–D) empfehlen die Richtlinienexperten Bronchodilatoren. Lang wirksame Bronchodilatoren werden kurz wirksamen vorgezogen – ausser bei Patienten, die nur gelegentlich unter Atemnot leiden. Patienten der Gruppe B erhalten bei persistierender Dyspnoe zwei Bronchodilatoren. Für Patienten



NACHGEFRAGT

Prof. Dr. med. Markus Solèr, Riehen

Erst bei gehäuften Exazerbationen Steroide

Die neuen COPD-Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie sind in deren offiziellem Publikationsorgan «Respiration» in englischer Sprache erschienen. Sie basieren weitgehend auf den international verwendeten GOLD-Guidelines, ergänzen diese aber mit neueren Studienresultaten. Sie umfassen eine sehr weite Definition der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit und geben auch sehr weitgefächerte Angaben zu möglichen Behandlungen. In dieser Form sind sie als Informationsquelle, vor allem für Spezialisten, geeignet, nicht aber als praktische Anleitung zur Behandlung von Patienten. Die COPD ist sehr weit verbreitet, und das Rauchen ist nach wie vor der wichtigste auslösende Faktor. Eine medikamentöse Behandlung ist erst bei symptomatischen Patienten empfohlen (und auch erst dann praktisch umsetzbar). Ein frühes Screening der Risikopersonen in der Allgemeinsprechstunde mittels Anamnese (Rauchen) und Spirometrie ist aber auch bei asymptomatischen Rauchern sinnvoll und zu empfehlen. Hier ist ein wichtiger Ansatzpunkt für die Raucherberatung gege-

ben, wenn eine nicht vollständig reversible Obstruktion, und damit eine beginnende COPD, nachgewiesen werden kann.

Neue Evidenz zur COPD wird vor allem in Medikamentenstudien generiert, was immer wieder die Pharmakotherapie ins Zentrum der Diskussion rückt. Raucherentwöhnung, Impfungen (Grippe und Pneumokokken) und der Erhalt der körperlichen Aktivität (pulmonale Rehabilitation) sind aber in der Langzeitbetreuung von COPD-Patienten mindestens ebenso wichtig.

Bei symptomatisch werdenden COPD-Patienten (meist bereits im fortgeschrittenen Stadium 2 oder gar 3, d.h. FEV₁ bei 30–79% des Sollwertes) kommt der kombinierten Bronchodilatation mit einem langwirkenden Beta-2-Agonisten und einem lang wirkenden Anticholinergikum zentrale Bedeutung zu. Dass eine reine LABA- oder LAMA-Therapie die Patienten «beschwerdefrei» machen soll, ist meines Erachtens bei einer COPD als Dyspnoeursache Wunschdenken.

Entgegen der in der Schweiz oft beobachteten Verschreibungspraxis sind die inhalativen Steroide bei COPD nach wie vor erst bei Patienten mit einer Anamnese von gehäuften Exazerbationen sinnvoll. Trotz dünner Datenlage würde ich hier für eine niedrige inhalative Steroiddosis plädieren (maximal 200–400 µg Budesonid oder 250–500 µg Fluticason Propionat, 92 µg Fluticason Furoat pro Tag). Eine Steigerung der Steroiddosis mit dieser «exazerbationsprophylaktischen» Indikation bringt meines Erachtens keinen zusätzlichen Schutz, jedoch eine erhöhte Pneumonieinzidenz als Nebenwirkung. ▲

der Gruppe C ist bei persistierenden Exazerbationen ein zweiter lang wirksamer Bronchodilatator die bevorzugte Behandlungsoption. Alternativ kann die Kombination LABA/ICS in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten der Gruppe D ist die Eskalation zu einer inhalativen Dreifachtherapie (ICS/LAMA/LABA) möglich. Für ehemalige Raucher kann ein Makrolidantibiotikum wie Azithromycin (Zithromax® und Generika) erwogen werden. Dies gilt vor allem bei häufigen Exazerbationen und für Personen, die eine Langzeitsauerstofftherapie erhalten. PDE-4-Inhibitoren (Roflumilast) sind für COPD-Patienten mit prädiktiver FEV₁ < 50 Prozent und chronischer Bronchitis eine geeignete Option.

Zu den Behandlungsoptionen, die für keine Patientengruppe empfohlen werden, gehören eine langfristige ICS-Monotherapie, eine langfristige Therapie mit oralen Kortikosteroiden und Theophyllin.

Exazerbationsmanagement

Eine akute Exazerbation der COPD (AECOPD) wird als akute Verschlechterung der Atemwegssymptomatik definiert, die eine zusätzliche Therapie erfordert. Etwa 70 bis 80 Prozent der AECOPD werden durch bakterielle und virale Infektionen (v.a. Rhinoviren) getriggert. Um AECOPD vorzubeugen, sollten alle COPD-Patienten über den präventiven Nutzen einer Raucherentwöhnung, einer Grippeimpfung und einer Pneumokokkenimpfung informiert werden.

Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, wird empfohlen, Patienten beim Versuch, das Rauchen aufzugeben, medikamentös (Vareniclin [Champix®], Bupropion [Wellbutrin® XR, Zyban®], Nortriptylin [in der Schweiz seit 2016 nicht mehr im Handel] bzw. Nikotinersatztherapie [Nicorette®, Nicotinell® und Generika]) zu unterstützen.

Zur Pneumokokkenimpfung empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) eine Einzeldosis der 13-valenten Vakzine Prevenar 13® für alle COPD-Patienten ab 65 Jahren, für jüngere bei Vorliegen chronischer Herz-/Lungenerkrankungen oder anderen Komorbiditäten.

SABA mit oder ohne kurz wirksame Anticholinergika gelten als Eckpfeiler bei der Behandlung der AECOPD. Systemische Glukokortikoide (oral oder parenteral) senken die Wahrscheinlichkeit eines kurzfristigen Rückfalls. Zudem bewirken sie eine frühzeitigere Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomatik. Die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden sollte jedoch nicht länger als 5 bis 7 Tage dauern. Antibiotika sollten (ausser beim Verdacht auf eine bakterielle Infektion) bei einer AECOPD nicht gegeben werden. Methylxanthine werden ebenfalls nicht zur Behandlung der AECOPD empfohlen.

Im Spital gehört die Langzeitsauerstofftherapie zu den wichtigsten Optionen der AECOPD-Behandlung. Die nicht invasive Beatmung (NIV = non-invasive ventilation) gilt als Standardverfahren bei AECOPD-bedingter Spitaleinweisung und akutem Atemversagen. Die NIV verbessert den Gasaustausch, erleichtert die Atmung, reduziert die Notwendigkeit von Intubationen und verbessert das Überleben. ▲

Petra Stölting

Quelle: Stolz D et al.: Diagnosis, prevention and treatment of stable COPD and acute exacerbations of COPD: the Swiss recommendations 2018. Respiration 2018; 96(4): 382–398.

Interessenlage: Die hier referierten Schweizer COPD-Empfehlungen wurden von ERS, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Novartis, Almirall und der Schwabe Pharma AG finanziert. Die Sponsoren nahmen keinen Einfluss auf das Design, die Dateninterpretation oder die Entscheidung zur Veröffentlichung.