

COPD: Neuerungen im GOLD-Report 2022

Nach 2018, 2019, 2020 und 2021 hat die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) auch in diesem Jahr ein Update ihrer im Jahr 2017 komplett revidierten Guideline für Diagnose, Management und Prävention der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) veröffentlicht. Wesentliche Änderungen umfassen unter anderem den Stellenwert von Messungen der Kohlenmonoxid-diffusionskapazität im Rahmen der Diagnostik, neue wissenschaftliche Evidenz für eine Reduktion des Lungenfunktionsverlusts durch die medikamentöse Therapie, den Zusammenhang von erhöhten Eosinophilenkonzentrationen im Blut mit COPD-Inzidenz und -Progression, den Effekt von Reha-Massnahmen nach Spitaleinweisung wegen Exazerbationen sowie die für COPD-Patienten empfohlenen Impfungen inklusive der COVID-19-Impfung.

Entsprechend den GOLD-Guidelines ist eine COPD (chronic obstructive pulmonary disease) gekennzeichnet durch persistierende Atemwegssymptome und eine durch Veränderungen der Atemwege oder der Alveolen bedingte Atemflusslimitation. Sie muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, welche unter Kurzatmigkeit (Dyspnoe), chronischem Husten und/oder Sputumproduktion leiden. Weitere hinweisende Symptome sind Giemen und Engegefühl in der Brust sowie Fatigue. Hauptrisikofaktor ist das Tabakrauchen, aber auch rezidivierende Infektionen der unteren Atemwege und die Exposition gegenüber Schadstoffpartikeln oder -gasen in der Vorgeschichte spielen eine Rolle für die Krankheitsentstehung. Daneben können bestimmte Wirtsfaktoren wie ge-

netische Abnormalitäten, eine gestörte Lungenentwicklung oder ein beschleunigter Alterungsprozess für eine COPD prädisponieren.

Jüngste wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine COPD aus einer verminderten pulmonalen Spitzenfunktion im frühen Erwachsenenalter und/oder einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion resultieren kann. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich potenzielle neue Optionen für die Prävention sowie für eine frühzeitigere Diagnostik und Behandlung. Gleichzeitig kursieren in diesem Zusammenhang allerdings auch mehrere nosologische Begriffe wie «early COPD» und «mild COPD», «COPD in young people» und «pre-COPD». Im aktuellen Update der Leitlinie wird auf deren klare Definition und Abgrenzung Wert gelegt, um Verwirrung zu vermeiden und künftige Forschung zu erleichtern. Demnach sollte die Bezeichnung «early» im Gegensatz zum Begriff «mild» einer biologisch frühen COPD vorbehalten bleiben, als «young people» sollten in dem Zusammenhang Patienten im Alter von 20 bis 50 Jahren betrachtet und unter «pre-COPD» Patienten (jeden Alters) mit Atemwegssymptomen ohne erkennbare strukturelle und/oder funktionelle Lungenanomalie subsumiert werden.

Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung der COPD gegenüber Asthma und anderen Lungen- (Bronchiektasen, Tuberkulose, Bronchiolitis obliterans), aber auch nicht pulmonalen Erkrankungen wie der systolischen Herzinsuffizienz wichtig.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchung und Evaluierung der Atemwegsobstruktion. Zur Absicherung der Diagnose ist eine spirometrische Untersuchung erforderlich. Dabei bestätigt eine postbronchodilatatorische FEV₁/FVC-Ratio (FEV₁: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität) von weniger als 70 Prozent das Vorliegen einer persistierenden Atemflusslimitation. Deren Ausprägung wird gemäss GOLD-Klassifikation in 4 Schweregrade (GOLD 1 [FEV₁ ≥ 80% vom Sollvolumen] bis GOLD 4 [FEV₁ < 30% vom Sollvolumen]) unterteilt. Zur weiteren Einteilung empfehlen die GOLD-Richtlinien das etablierte kombinierte Evaluierungs-

Steckbrief

Wer hat die Guideline erstellt?

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Wann wurden sie erstellt? 2022

Für welche Patienten?

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Zu welchen Punkten gab es Neuerungen?

- ▲ Definition der Begriffe «early COPD», «mild COPD», «COPD in young people», «pre-COPD»
- ▲ Einsatz von DLCO-Messungen im Rahmen des COPD-Assessments
- ▲ Reduktion des Lungenfunktionsverlusts durch pharmakologische Therapie
- ▲ Assoziation von erhöhter Eosinophilenkonzentration im Blut mit COPD-Inzidenz und -Progression
- ▲ Einfluss des Zeitpunkts von Reha-Massnahmen nach Spitalaufnahme wegen Exazerbation und Wirksamkeit von Telerehabilitation
- ▲ Einsatz der Low-Dose-CT zum Lungenkrebscreening
- ▲ ICS und Lungenkrebsrisiko
- ▲ SARS-CoV-2-assoziierte Risiken für COPD-Patienten
- ▲ Wirksamkeit von SARS-CoV-2-Impfstoffen bei COPD

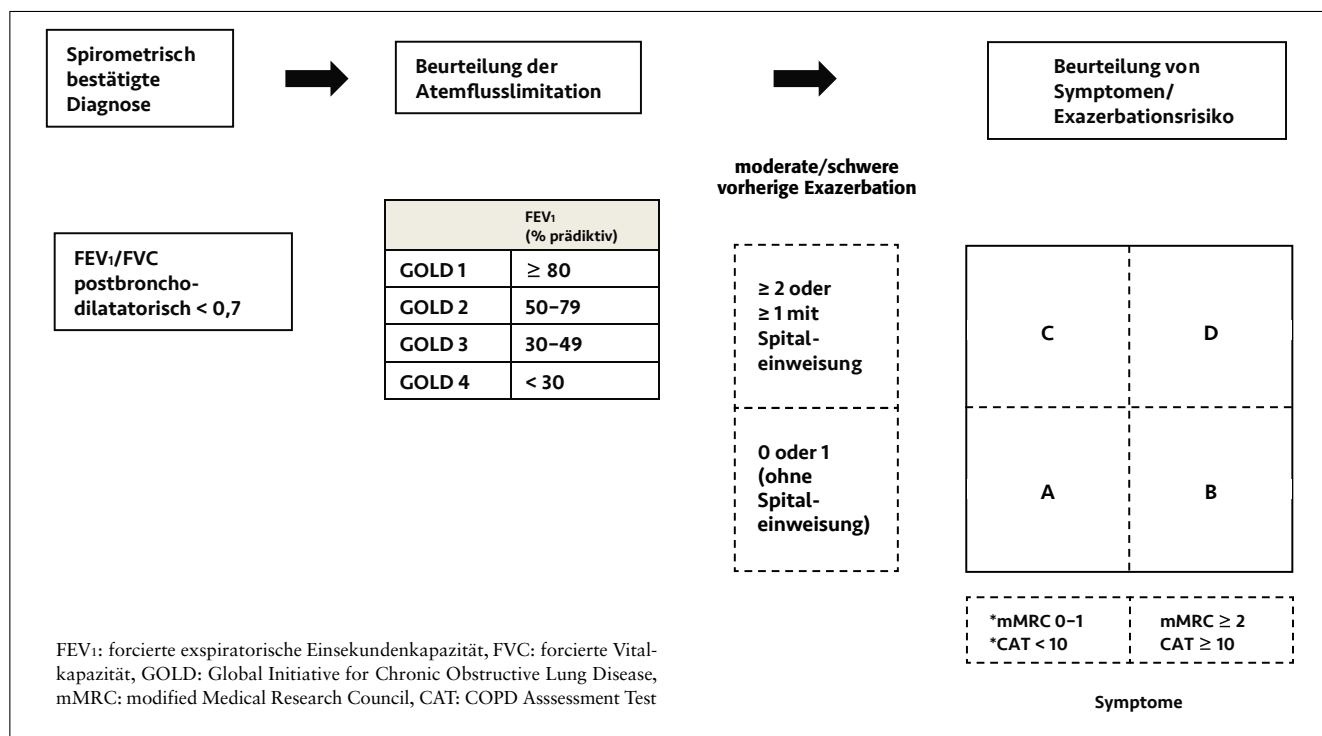


Abbildung 1: ABCD-Beurteilungsinstrument (modifiziert nach GOLD Report 2022)

verfahren (ABCD-Beurteilungsinstrument) zur Klassifizierung der Patienten entsprechend ihrer Atemflusslimitation, der Beeinträchtigung durch die Symptome im Alltag und dem Exazerbationsrisiko (Abbildung 1). Patienten mit bis zu 1 erfolgten Exazerbation ohne dadurch bedingte Spital-einweisung bilden die Gruppen A und B, während solche mit 2 oder mehr Exazerbationen beziehungsweise mindestens 1 exazerbationsbedingten Spital-einweisung den Hochrisikogruppen C und D zugerechnet werden. Den Ausschlag für die Zuordnung zu den Gruppen A oder B beziehungsweise C oder D gibt die jeweilige Symptomlast, welche gemäss GOLD mittels mMRC-Skala (mMRC: modified Medical Research Council; Dyspnoe als einziges Kriterium, Skalenwerte von 0 [= keine Atemnot] bis 4 [= ausgeprägte Atemnot]) beziehungsweise über den CAT-Fragenkatalog (CAT: COPD Assessment Test; 8 Fragen zur erweiterten Befindlichkeit [Husten, Sputum, Brustenge, Dyspnoe, Aktivitätseinschränkungen, Schlaf, Energielevel], zu jeder Frage Skala von 0 bis 5, Werte <10 ungewöhnlich bei COPD-Patienten, Werte ≥ 10 sehr selten bei gesunden Personen, Werte ≥20 zeigen ausgeprägte Symptomatik an) erfasst wird.

Als zusätzliche diagnostische Instrumente können bei bestimmten Fragestellungen neben bildgebenden Untersuchungen (Ultraschall, Computertomografie [CT]) unter anderem auch Pulsoximetrie, Lungenvolumen- und Diffusionskapazitäts- sowie körperliche Leistungsmessungen, gemischte Scores oder Biomarker eingesetzt werden. Insbesondere der Kohlenmonoxid-diffusionskapazität (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) wird in der überarbeiteten Guideline ein deutlich grösserer Stellenwert beigemessen, nachdem dieses Verfahren durch die Verfügbarkeit zuverlässiger tragbarer Geräte inzwischen breiter anwendbar geworden ist. Die Durchführung einer DLCO-Messung wird nunmehr für alle COPD-Patienten empfohlen, deren Sym-

ptome (Dyspnoe) angesichts des jeweiligen Ausmasses ihrer Atemflusobstruktion unverhältnismässig stark ausgeprägt sind.

Prävention und Erhaltungstherapie

Impfungen

Neben Impfungen gegen Keuchhusten (Pertussis) und Herpes zoster rät GOLD COPD-Patienten zur COVID-19-Impfung entsprechend den allgemeinen nationalen Empfehlungen aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit zur Verhinderung schwerer Verläufe von SARS-CoV-2-Infektionen.

Gemäss der aktuellen Datenlage scheinen COPD-Patienten zwar keinem erhöhten Risiko für SARS-CoV-2-Infektionen ausgesetzt zu sein, was sich allerdings auch auf die bei ihnen verstärkt angewendeten und im aktuellen Update explizit empfohlenen Massnahmen zum Infektionsschutz zurückführen lassen könnte. COPD-Patienten tragen in jedem Fall ein höheres Risiko für COVID-19-bedingte Spital-einweisungen und möglicherweise auch für schwerere Krankheitsverläufe und Tod.

Pharmakologisches Management

Die medikamentöse Therapie der COPD (Tabelle) erfolgt mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu vermindern sowie die körperliche Belastbarkeit und den Allgemeinzustand zu verbessern. Einzelne Studien konnten bis anhin nicht ausreichend schlüssig belegen, dass die Pharmakotherapie auch in der Lage ist, den langfristigen Rückgang der Lungenfunktion (FEV₁) als Hauptkennzeichen der COPD zu bremsen. Inzwischen gelang es allerdings im Rahmen einer Metaanalyse von 9 Einzelstudien nachzuweisen, dass eine aktive Therapie im Vergleich zu Placebo die jährliche Rate des FEV₁-Rückgangs um 5 ml senkt (Differenz vs. Placebo: 4,9 ml/Jahr für lang

Tabelle:

Häufig eingesetzte Medikamente zur COPD-Erhaltungstherapie mit Zulassung in der Schweiz

Generischer Substanzname	Darreichungsformen				Wirkungsdauer
	Inhalatortyp	Vernebler	Oral	Injektion	
Beta-2-Rezeptor-Agonisten					
<i>Kurz wirksam (SABA)</i>					
Fenoteroll	MDI	x	Tablette, Sirup		4–6 h
Salbutamol	MDI, DPI	x	(ER-)Tablette, Sirup	x	4–6 h
					12 h (ER)
Terbutalin	DPI		Tablette	x	4–6 h
<i>Lang wirksam (LABA)</i>					
Salmeterol	MDI, DPI				12 h
Formoterol	DPI	x			12 h
Indacaterol	DPI				24 h
Olodaterol	SMI				24 h
Muskarinrezeptorantagonisten					
<i>Kurz wirksam (SAMA)</i>					
Ipratropiumbromid	MDI	x			6–8 h
<i>Lang wirksam (LAMA)</i>					
Aclidiniumbromid	DPI, MDI				12 h
Glycopyrroniumbromid	DPI		Lösung	x	12–24 h
Tiotropiumbromid	DPI, SMI, MDI				24 h
Umeclidiniumbromid	DPI				24 h
Kombination SABA + SAMA					
Fenoterol/Ipratropium	SMI	x			6–8 h
Salbutamol/Ipratropium	SMI, MDI	x			6–8 h
Kombination LABA + LAMA					
Formoterol/Glycopyrronium	MDI				12 h
Indacaterol/Glycopyrronium	DPI				12–24 h
Vilanterol/Umeclidin	DPI				24 h
Olodaterol/Tiotropium	SMI				24 h
Methylxanthine					
Aminophyllin			Lösung	x	Variabel, ≤ 24 h
Theophyllin (SR)			Tablette	x	Variabel, ≤ 24 h
Kombination LABA + ICS					
Formoterol/Beclometason	MDI, DPI				12 h
Formoterol/Budesonid	MDI, DPI				12 h
Salmeterol/Fluticason	MDI, DPI				12 h
Vilanterol/Fluticasonfuroat	DPI				24 h
Dreifachkombination LABA/LAMA/ICS					
Fluticason/Umeclidin/Vilanterol	DPI				24 h
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	MDI				12 h
Phosphodiesterase-4-Hemmer					
Roflumilast			Tablette		24 h
Mukolytika					
Erdstein			Tablette		12 h

MDI: Dosierinhalator (metered dose inhaler), DPI: Trockenpulverinhalator (dry powder inhaler), SMI: Weichnebelinhalator (soft mist inhaler), ER: verlängerte Wirkstofffreisetzung (extended release), SABA: kurz wirksames Betamimetikum (short-acting beta-agonist), SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptorantagonist (short-acting muscarinic antagonist), LABA: lang wirksames Betamimetikum (long-acting beta-agonist), LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptorantagonist (long-acting muscarinic antagonist), ICS: inhalatives Kortikosteroid
 Quelle: modifiziert nach GOLD Report 2022

wirksame Bronchodilatoren, 7,3 ml/Jahr für inhalative Kortikosteroide [ICS]). Nichtsdestotrotz wird diesbezüglich in der überarbeiteten GOLD-Leitlinie auf den Bedarf nach weiterer Forschung hingewiesen, um zu klären, welche Patienten im Einzelnen davon profitieren.

Die Einstufung des Patienten in eine der 4 Gruppen (A–D) bildet die Basis für die Auswahl der Initialtherapie. Seit dem 2019er-Update empfehlen die GOLD-Guidelines für bereits vorbehandelte Patienten, deren Symptomlast und Exazerbationsrisiko durch die Therapie gesenkt werden konnten, einen

eigenen Behandlungsalgorithmus, anstatt sie einfach innerhalb des ABCD-Schemas zurückzustufen.

Grundpfeiler der Initialtherapie (*Abbildung 2*) bei allen Patientengruppen sind gemäss GOLD-Richtlinien Bronchodilatoren, wobei ab Gruppe B lang wirksame Bronchodilatoren (LABA [long-acting beta-agonists] oder LAMA [long-acting muscarinic antagonists]) zu bevorzugen sind. Patienten der Gruppe C sollten zunächst mit einem LAMA behandelt werden, da diese in Vergleichsstudien hinsichtlich der Exazerbationsprävention besser abgeschnitten haben als LABA. Bei Patienten der Gruppe D mit schwererer Symptomatik kann zur Initialbehandlung auch die (Fix-)Kombination aus LAMA/LABA oder aus einem LABA mit einem ICS in Betracht gezogen werden.

Als Kriterium für die Entscheidung zu einer LABA/ICS-Kombination kann seit dem 2019er-Update der GOLD-Richtlinien die Konzentration eosinophiler Granulozyten (EOS) herangezogen werden. Zahlreiche Studien hatten gezeigt, dass die Anzahl der EOS im Blut mit dem Ausmass des Ansprechens auf ICS korreliert. Befinden sich weniger als 100 Zellen in 1 μl Blut, zeigt sich, wie Datenmodellierungen ergaben, wenn überhaupt, nur ein sehr geringer Effekt eines ICS-haltigen Therapieregimes. Somit kann eine Konzentration von 100 EOS/ μl als Schwellenwert angesehen werden, um Patienten zu identifizieren, die von einer ICS-Gabe höchstwahrscheinlich nicht profitieren. Darüber hinaus sind geringe Anzahlen von EOS in Blut und Sputum mit der verstärkten Anwesenheit von Proteobakterien sowie mit häufigeren bakteriellen Infektionen und Pneumonien vergesellschaftet. Mit steigender EOS-Konzentration wachsen kontinuierlich auch die Chancen, dass eine ICS-Therapie wirkt. Ab einem Wert von 300 Zellen/ μl ist ein ICS-Effekt mit grösster Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Es bestehen Hinweise, dass die EOS-Blutkonzentrationen bei COPD-Patienten im Schnitt grösser sind als bei Gesunden und dass dies mit einer ebenfalls erhöhten Zahl von EOS in der Lunge und dem Vorliegen von höheren Spiegeln an Markern der Typ-2-Inflammation in den Atemwegen einhergeht, was wiederum das je nach EOS-Blutkonzentration unterschiedliche Ansprechen auf ICS erklären könnte.

Für den weiteren Verlauf der Therapie über das Initialstadium hinaus (Follow-up-Therapie) schlägt GOLD einen Managementzyklus aus Überprüfung (review) der Symptomatik und Bewertung (assess) von Inhalationstechnik/Therapietreue beziehungsweise nicht pharmakologischen Massnahmen wie etwa Rauchentwöhnung sowie, falls erforderlich, Anpassung (adjust) der Therapie in Richtung einer Umstellung oder Eskalation/Deeskalation vor. Die Ausgestaltung der Follow-up-Therapie (*Abbildung 3*) richtet sich nach dem individuellen Ausmass von Symptomatik und Exazerbationen, ist jedoch unabhängig von der jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorgenommenen Einstufung in die GOLD-Kategorien A bis D. Je nachdem, ob beim jeweiligen Patienten im Verlauf die Symptome (stellvertretend Dyspnoe) oder Exazerbationen dominieren, empfehlen die GOLD-Richtlinien ein entsprechend abgestimmtes Vorgehen: Steht bei Patienten unter Therapie mit einem lang wirksamen Bronchodilatator nach wie vor Kurzatmigkeit im Vordergrund, soll ein zweiter lang wirksamer Bronchodilatator hinzugefügt werden. Falls auch dies keine ausreichende Wirkung zeigt, sollte wieder zu

einer Monotherapie deeskaliert beziehungsweise auch ein Wechsel des Inhalators oder des Wirkstoffs erwogen werden. Bei Patienten unter LABA/ICS kann bei fortbestehenden Symptomen entweder durch Hinzunahme eines LAMA auf eine Triple-Therapie eskaliert oder alternativ auf eine LABA/LAMA-Kombination umgestellt werden.

Kommt es bei Patienten unter der anfänglichen Therapie mit einem lang wirksamen Bronchodilatator zu Exazerbationen, wird eine Eskalation auf eine LABA/LAMA- oder LABA/ICS-Kombination empfohlen. Zur Identifikation von Patienten, die mit grösserer Wahrscheinlichkeit von einer ICS-Gabe profitieren, kann wiederum die EOS-Konzentration (Pat. mit 1 Exazerbation/Jahr: ≥ 300 EOS/ μl ; Pat. mit ≥ 2 moderaten Exazerbationen/Jahr oder 1 schweren Exazerbation mit anschliessendem Spitalaufenthalt im vorangegangenen Jahr: ≥ 100 EOS/ μl) herangezogen werden. Für Patienten, welche auch unter LABA/LAMA nach wie vor Exazerbationen entwickeln, kann bei entsprechender EOS-Zahl (≥ 100 Zellen/ μl) auf eine Triple-Therapie unter Hinzunahme von ICS eskaliert werden. Anderenfalls können ein Makrolidantibiotikum wie Azithromycin (insbesondere bei Patienten nach Rauchstopp) oder Phosphodiesterase-(PDE)-4-Inhibitoren (Roflumilast; für COPD-Patienten mit prädiktiver FEV₁ < 50% und chronischer Bronchitis) erwogen werden. Bei unter LABA/ICS weiterhin auftretenden Exazerbationen sollte entweder wiederum unter Hinzunahme eines LAMA auf eine Triple-Therapie eskaliert oder alternativ auf eine LABA/LAMA-Kombination umgestellt werden. Für Patienten schliesslich, welche auch unter der Dreifachkombination noch exazerbieren, kann wiederum die Gabe von Roflumilast beziehungsweise Makroliden oder aber, etwa bei Nebenwirkungen oder Nichtansprechen, ein Absetzen des ICS in Betracht kommen. Letzteres ist allerdings insbesondere bei EOS-Konzentrationen von $\geq 300/\mu\text{l}$ womöglich mit dem Risiko vermehrt auftretender Exazerbationen verbunden, weshalb diese Patienten diesbezüglich besonders eng überwacht werden sollten.

Rehabilitation

Die Evidenz zur Wirksamkeit pulmonaler Rehabilitation nach Spitalaufnahme wegen einer akuten COPD-Exazerbation ist begrenzt, zeigt aber einen Trend zu einer geringeren Mortalität und zu weniger Wiedereinweisungen bei Patienten, bei denen entsprechende Massnahmen noch im Spital oder innerhalb von 4 Wochen nach Entlassung eingeleitet wurden. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Belastungstoleranz waren bei ihnen für mindestens 12 Monate zu verzeichnen. Real-world-Daten aus einer populationsbasierten US-amerikanischen Kohorte mit mehr als 190 000 COPD-Patienten konnten diese Ergebnisse bestätigen. Pulmonale Rehabilitation gilt als eine der kosteneffektivsten Therapiestrategien. Systemische Barrieren in manchen Gesundheitssystemen und Schwierigkeiten mancher Patienten beim Zugang zu Reha-Angeboten, besonders auch in ländlichen Regionen, haben die Telerehabilitation als Alternative zu traditionellen Ansätzen, insbesondere auch während der SARS-CoV-2-Pandemie, vermehrt ins Gespräch gebracht. Entsprechende Strukturen sind allerdings erst im Aufbau, und die diesbezügliche Datenlage ist noch spärlich, auch wenn es bereits Hinweise gibt, dass Telerehabilitation

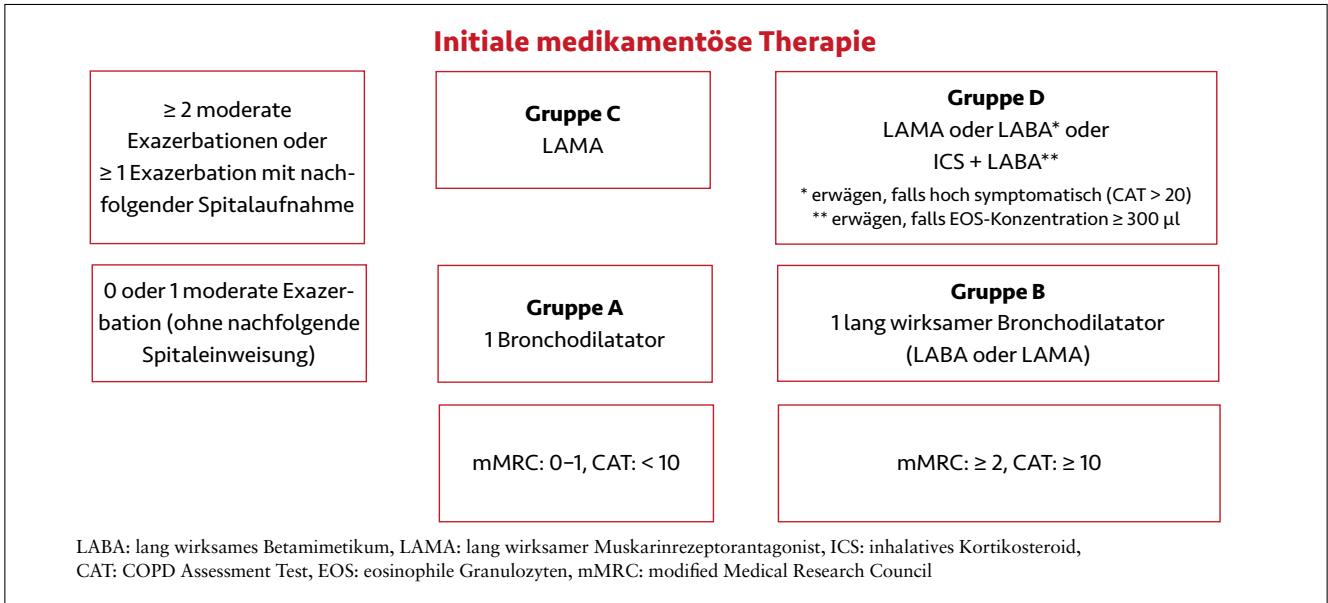


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für die initiale Therapie (modifiziert nach GOLD Report 2022)

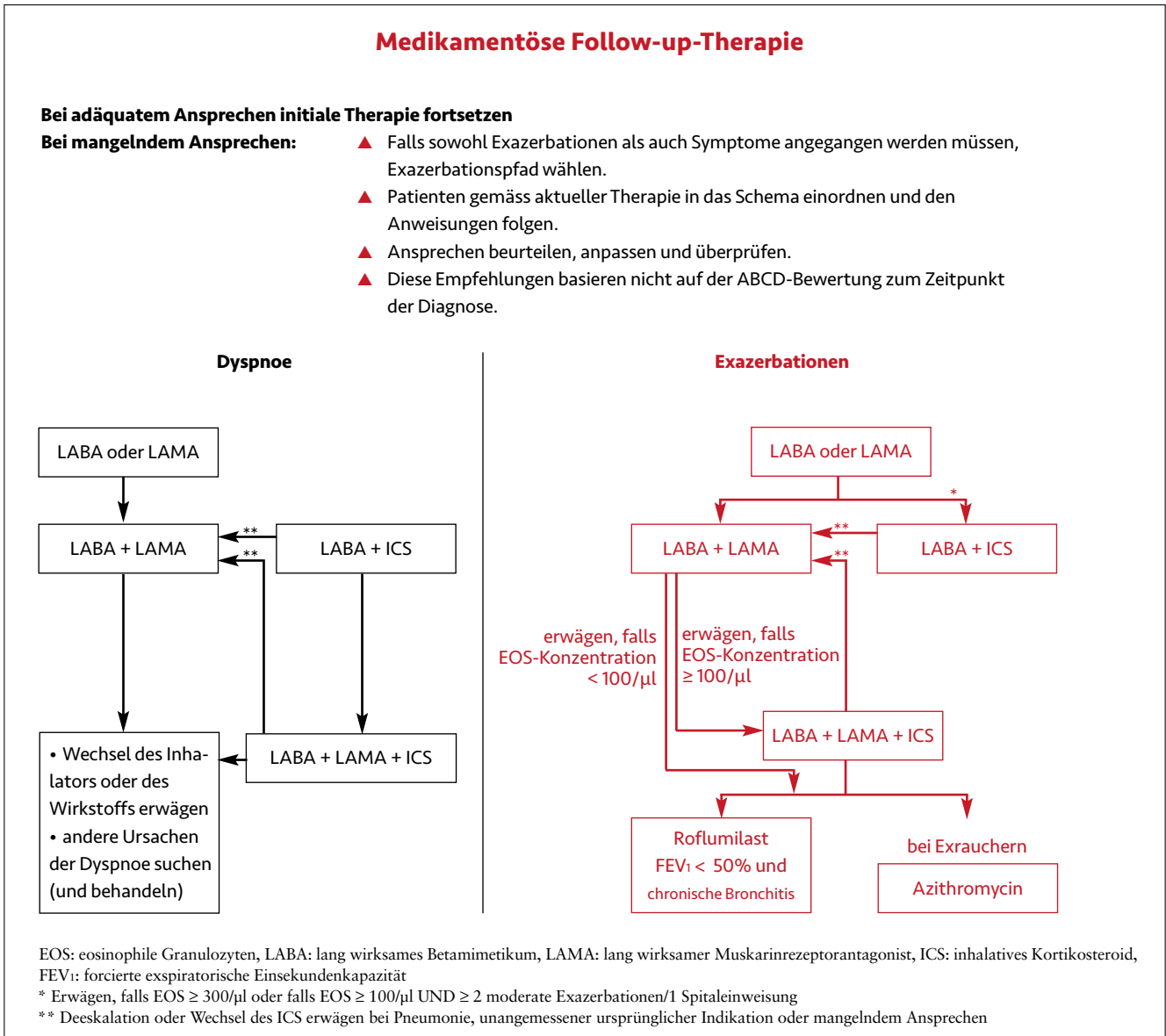


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für die Follow-up-Therapie (modifiziert nach GOLD Report 2022)

GOLD Report 2022

<https://www.rosenfluh.ch/qr/gold2022>



sicher ist und einen ähnlichen Nutzen bringt wie zentrumsassoziierte Reha-Angebote.

COPD und Komorbidität

Das Vorliegen von Begleiterkrankungen (häufig kardiovaskulär, Osteoporose, Depression/Angststörungen, gastroösophagealer Reflux) sollte gemäss GOLD die COPD-Therapie grundsätzlich nicht ändern. Oft entwickeln sich bei COPD-Patienten auch Lungenkarzinome. Die GOLD-Leitlinie empfiehlt einen jährlichen Low-dose-CT-Scan als Lungenkrebs-

screening für Patienten mit tabakrauchbedingter COPD, nicht aber für Patienten mit COPD anderer Ursache aufgrund des bis anhin bei ihnen noch unklarer Nutzen-Risiken-Verhältnisses dieser Untersuchung. Widersprüchliche Daten existieren zum potenziellen Zusammenhang zwischen ICS und Lungenkrebsinzidenz. Basierend auf den verfügbaren Daten sieht GOLD derzeit weder Hinweise für einen Anstieg noch solche für einen Rückgang des Lungenkrebsrisikos unter ICS-Therapie. ▲

Ralf Behrens

Quelle:

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 report. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>