

# Update in Pneumologie 2014

## Neue Therapien bei COPD und PAH

**Zu neuen Aspekten in der Pneumologie gehören die revidierten GOLD-Guidelines sowie eine Erweiterung der medikamentösen Optionen und neue Erfahrungen mit der endoskopischen Lungenvolumenreduktion bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Auch bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) tun sich neue pharmakotherapeutische Fenster auf, berichtete Prof. Dr. med. Martin H. Brutsche, Klinik für Pneumologie/Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen.**

Die Klassifikation der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sieht neu eine umfassende, kombinierte Evaluation des klinischen Zustands bei COPD vor (1). Diese berücksichtigt die Risikostufen der messbaren Atemwegsobstruktion von 1 bis 4 und die Anzahl der Exazerbationen im vorangegangenen Jahr (0, 1,  $\geq 2$  ohne Hospitalisation bzw.  $\geq 1$  mit Hospitalisation) sowie eine Erfassung der Symptomatik mittels spezifischer Fragebögen (z.B. COPD Assessment Test [CAT], modified British Medical Research Council [mMRC] Score). Danach ergeben sich vier Patientengruppen:

- **A:** niedriges Risiko, weniger Symptome, Spirometrie GOLD 1–2, 1 Exazerbation/Jahr
- **B:** niedriges Risiko, mehr Symptome, Spirometrie GOLD 1–2, 1 Exazerbation/Jahr
- **C:** hohes Risiko, weniger Symptome, Spirometrie GOLD 3–4,  $\geq 2$  Exazerbationen/Jahr
- **D:** hohes Risiko, mehr Symptome, Spirometrie GOLD 3–4,  $\geq 2$  Exazerbationen/Jahr

An dieser Gruppeneinteilung orientiert sich auch die inhalative Therapie. Für Gruppe A sind bei geringer Symptomatik kurz wirkende Muskarinantagonisten oder Betaagonisten (SAMA oder SABA) als Bedarfsmedikation die erste Wahl, und lang wirkende Muskarinantagonisten oder Betaagonisten (LAMA oder LABA) kommen als Alternative infrage. In Gruppe B empfehlen die GOLD-Leitlinien entweder LAMA oder LABA oder die Kombination der beiden Wirkstoffe. Bei den Gruppen C und D sind inhalative Kortikosteroide (ICS) in Kombination mit LAMA oder LABA (oder als Dreierkombination) indiziert.

### COPD ist «bad news»

Eine heute wichtige Botschaft ist, dass die COPD nicht als eine Krankheit aufzufassen ist, sondern vielmehr ein Syndrom darstellt, in dem wechselnde Aspekte (chronische Bronchitis, Emphysem, asthmatische Komponente) sich überlappen oder überwiegen können. Eine weitere bedeutsame Beobachtung ist, dass die COPD sehr häufig mit weiteren Erkrankungen assoziiert ist, wie eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie aus der Schweiz an grossen Zahlen belegen konnte (2). Diesen Komorbiditäten dürften teilweise ähnliche entzündliche Pathomechanismen wie bei der COPD zugrunde liegen. Wie die Studie auch zeigen konnte, ist die Diagnose einer

COPD «bad news»: Im Vergleich zu Kontrollen wurden Individuen mit COPD signifikant häufiger hospitalisiert, hatten längere Spitalaufenthalte und kürzere Intervalle zwischen zwei Spitaleinweisungen sowie höhere Sterberaten während des Krankenhausaufenthalts. Für COPD-Patienten wurden median 7 Komorbiditäten codiert, für die Kontrollen hingegen nur 3.

### Neue Medikamente und Kombinationen bereichern das therapeutische Repertoire

Unlängst ist eine Reihe neuer Wirkstoffe zur Behandlung der COPD verfügbar geworden (Kasten). So sind mit Indacaterol, Olodaterol und Vilanterol Betaagonisten mit sehr langer Halbwertszeit verfügbar, die sogenannten Ultra-LABA. Auch in der Gruppe der Muskarinantagonisten ist Tiotropium neu durch

#### Neuere COPD-Medikamente und ihre Inhalatoren

Wirkstoff	Markenname	Inhalator
<i>Ultra-LABA</i>		
Indacaterol	Onbrez®	Breezhaler®
Olodaterol	Striverdi® (1)	Respimat®
<i>LAMA</i>		
Tiotropium	Spiriva®	Handihaler®
Glycopyrronium	Seebri®	Breezhaler®
Acidinium	Eklira®	Genuair®
<i>Ultra-LABA plus LAMA</i>		
Indacaterol plus Glycopyrronium	Ultibro®	Breezhaler®
Vilanterol plus Umeclidinium	Anoro®	Ellipta®
<i>ICS plus LABA</i>		
Budesonid plus Formoterol	Symbicort®	Turbuhaler®
Fluticasonpropionat plus Salmeterol	Seretide®	Pulverinhalator/ Dosieraerosol
<i>ICS plus Ultra-LABA</i>		
Fluticasonfuroat plus Vilanterol	Relvar®	Ellipta®

Ultra-LABA: ultralang wirkender Betaagonist  
LAMA: lang wirkender Muskarinantagonist  
ICS: inhalatives Kortikosteroid

1. in der Schweiz noch nicht erhältlich

Glycopyrronium und Acclidinium ergänzt worden. Neu sind auch die Kombinationen Ultra-LABA plus LAMA (Indacaterol plus Glycopyrronium, Vilanterol plus Umeclidinium) und ICS plus Ultra-LABA (Fluticasonfuroat plus Vilanterol). «Diese neuen Medikamente haben eine mit der derzeitigen Inhalationstherapie vergleichbare Wirksamkeit», sagte Brutsche, «vielleicht sind sie leicht besser.» Positiv zu werten ist, dass nun mehr Wahlmöglichkeiten und Optionen bereit stehen. Neben den neuen Wirkstoffen wurden auch einige neue Inhalationsgeräte entwickelt. Dies hat den Vorteil, dass auch hier den Patientenpräferenzen besser Rechnung getragen werden kann.

### Die Emphysemchirurgie wird weniger invasiv

Die NETT-Studie war seinerzeit die grösste Studie zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion beim heterogenen Emphysem (3). Allerdings war sie nur bei vorwiegender Oberlappenerkrankung und niedriger Belastungskapazität effektiv und ging mit einer beachtlichen 90-Tage-Mortalität (7,9 vs. 1,3% bei Kontrollen) einher.

Heute erhalten bronchoskopische Interventionen den Vorzug. Zum Einen ist dies die Einlage von intrabronchialen Klappen (IBV, Spiration/Olympus) oder von endobronchialen Klappen (EBV, Emphasys/PulmonX). Eine Studie gab den Hinweis, dass endobronchiale Klappen vor allem beim heterogenen Emphysem Erfolg versprechen (4). Allerdings ist das Ansprechen schwierig vorauszusagen, da hier die kollaterale Ventilation über ventilatorische Bypassstrukturen (interalveolär, bronchoalveolär, interlobär) eine wichtige Rolle spielt. Diese kollaterale Ventilation kann über einen intrabronchialen Ballonkatheter (Chartis®, PulmonX), der die interessierende Region blockiert, gemessen werden. Das Chartis-System misst expiratorischen Atemfluss, inspiratorischen Druck und Atemwegswiderstand.

Bei Patienten mit heterogenem Emphysem und relevanter kollateraler Ventilation und auch bei Patienten mit homogenem Emphysem bietet sich heute die Implantation von elastischen Reduktionscoils als Alternative zur Lungenvolumenreduktion an (5).

### Neue Wirkstoffe bei PAH

Die PAH findet noch immer zu wenig klinische Beachtung. Bei allen Formen von ungeklärter oder dysproportionaler Dyspnoe ist an diese Diagnose zu denken. Ein Screening kann

mittels transthorakaler Echografie erfolgen, die Bestätigung des diagnostischen Verdachts geschieht mit der Rechtsherzkatheterisierung. Erkrankungen dieses Formenkreises haben eine schlechte Prognose, aber neue Wirkstoffe versprechen eine Beeinflussung der Prognose und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die PAH ist charakterisiert durch Endothelproliferation, Intimafibrose, Mediaverdickung mit Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelzellen. Die bei PAH eingesetzten Wirkstoffgruppen greifen an verschiedenen Punkten (Endothelin-, Stickstoffmonoxid-[NO-] und Prostazyklin-Signalwege) an. Dies sind die Endothelinrezeptorantagonisten (ERA: Bosentan [Tracleer®], Ambrisentan [Volibris®] und neu Macitentan [Opsumit®]), die Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-i: Sildenafil [Rivatio®], Tadalafil [Adcirca®]) und Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) mit dem neuen Wirkstoff Riociguat (Adempas®), ferner die Prostanoid-Epoprostenol (Flolan®, Veletri®), Treprostinil (Remodulin®), Iloprost (Ilomedin®, Ventavis®) sowie Selexipag (noch in Entwicklung).

Der Einfluss von Macitentan (3 mg und 10 mg) wurde in einer dreiarmligen Studie bei 742 Patienten mit Plazebo verglichen (6). In der dreijährigen Behandlungs- und Beobachtungsperiode wurde die Morbidität und Mortalität durch Macitentan signifikant besser beeinflusst als durch Plazebo (Hazard Ratio 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,46–0,97,  $p < 0,001$ ).

In einer Phase-III-Studie wurde Riociguat in individuell eingestellter Dosierung (bis zu 3 x 2,5 mg per os) bei 443 Patienten mit symptomatischer PAH untersucht (7). Nach 12-wöchiger Behandlungszeit hatten sich unter Riociguat die 6-Minuten-Gehstrecke, der pulmonale Gefässwiderstand, das NT-proBNP sowie die WHO-Klasse deutlich verbessert. Riociguat ist indiziert bei Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) oder bei Patienten mit persistierender oder rezidivierender CTEPH nach operativer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

**Halid Bas**

### Referenzen:

1. www.goldcopd.org
2. Baty F et al. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. PLoS One 2013 May 17; 8 (5): e63285.
3. Ramsey SD et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348 (21): 2092–2102.
4. Sciruba FC et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363 (13): 1233–1244.
5. Slebos DJ et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012; 142 (3): 574–582.
6. Pulido T et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369 (9): 809–818.
7. Ghofrani HA et al. PATENT-1 Study Group: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369 (4): 330–340.

Quelle: «Update Pneumologie» am European and Swiss Congress of Internal Medicine 14. bis 16. Mai 2014 in Genf.

### Take Home Messages

- Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist als Syndrom aufzufassen mit Charakteristika wie Bronchitis und Emphysem und auch Überlappung mit asthmatischen Komponenten.
- Bei COPD haben neue Medikamente das therapeutische Repertoire erweitert und erlauben damit eine den Patientenpräferenzen besser angepasste inhalative Behandlung.
- Bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittener COPD sind endoskopische Eingriffe wie Implantation von Klappen oder Coils eine Option zur Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität.
- Bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) sind mit Macitentan und Riociguat Wirkstoffe der zweiten Generation erfolgreich erprobt worden.
- Riociguat kann auch bei inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) eingesetzt werden.