

Paradigmenwechsel in der COPD-Therapie: Bronchodilatation als Basismedikation

Nach knapp zehn Jahren gibt es eine neue COPD-Leitlinie.¹ Die wichtigste Neuerung: COPD-Patienten sollen primär mit Bronchodilatoren behandelt werden. Betont wird auch die Bedeutung der frühzeitigen Behandlung von Komorbiditäten. Hier zeigen die aktuellen Daten der CLAIM-Studie, dass die duale Bronchodilatation mit Indacaterol/Glycopyrronium über eine effektive Entblähung der Lunge auch die kardiale Situation des überblähten COPD-Patienten verbessern kann.²

■ Eine Vielzahl von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere der Report der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) von 2017³, wurde bei der Erstellung der neuen Leitlinie berücksichtigt. Sie ersetzt die bisherigen nationalen Leitlinien in Deutschland und Österreich.^{4,5} „Die wichtigsten Änderungen betreffen die Schweregradeinschätzung und die Therapieempfehlungen“, betonte PD Dr. Timm Greulich, Marburg.

Die wichtigsten Neuerungen

Um eine adäquate Therapieempfehlung geben zu können, ist eine korrekte Differenzialdiagnostik unabdingbar. Die Un-

terscheidung zwischen COPD und Asthma ist oft schwierig, da einige Merkmale zu beiden Krankheitsbildern passen. Die neue Leitlinie definiert die zentralen Unterscheidungsmerkmale zum Ausschluss von Asthma bronchiale.

Die Schweregradeinteilung der COPD orientiert sich weitgehend am GOLD-Report 2017.³ Die Patienten werden zunächst nach dem Grad ihrer Atemflusslimitierung – gemessen als forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) im Lungenfunktionstest – in Gruppen von 1 (mild) bis 4 (sehr schwer) eingeteilt. Die Symptomlast und die Anzahl von Exazerbationen bestimmen anschließend die Einordnung der

Patienten in die Gruppen A bis D (A: wenig Symptome und geringes Exazerbationsrisiko; D: hohe Symptomlast und hohes Exazerbationsrisiko).¹ Ein Paradigmenwechsel hat sich in der medikamentösen Therapie der COPD vollzogen: In der Dauertherapie stellen Bronchodilatoren jetzt die Basismedikamente zur Symptomreduktion und -prävention dar. Die duale Bronchodilatation mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABAs) und Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMAs) wird erstmals auch initial für die Patientengruppen B und D empfohlen (Abb. 1).¹

Ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der COPD ist die Reduktion der Exazerbationsrate. Die Leitlinie verweist hier auf Studien, in denen die Überlegenheit der dualen Bronchodilatation mit Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®) gezeigt wurde: Indacaterol/Glycopyrronium senkte die Exazerbationsraten stärker als eine Monotherapie mit einem Bronchodilatator und auch stärker als eine Kombination aus LABA plus inhalativen Kortikosteroiden (ICS).^{1,6} ICS sollten generell nur eingesetzt werden, wenn trotz dualer Bronchodilatation weiterhin Exazerbationen auftreten. Von einer ICS-Monotherapie wird aufgrund von unzureichenden Langzeitwirkungen und einem erhöhten Pneumonierisiko abgeraten.⁷⁻⁹ Zudem betont die Leitlinie die Bedeutung von häufigen COPD-Begleiter-

Abb. 1: Medikamentöse Dauertherapie der COPD	
Ausmaß der Lungenfunktions-einschränkungen berücksichtigen	Medikamentöse Therapie
Wenig (z. B. CAT < 10) GOLD-Gruppe A	– Keine – SABA +/- SAMA (initial) – LABA <i>oder</i> LAMA
Viel (z. B. CAT ≥ 10) GOLD-Gruppe B	– LABA <i>oder</i> LAMA – LABA + LAMA
Exazerbationen > 1 oder Exazerbation mit Hospitalisierung GOLD-Gruppen C und D	
Nicht vorbehandelt	LAMA <i>oder</i> LABA + LAMA
Vorbehandelt	LAMA + LABA
Eskalation/Wechsel	LABA + ICS → LABA + LAMA + ICS
	Roflumilast (Phänotyp chronische Bronchitis)

Abk.: SABA = kurzwirksamer Beta-2-Agonist; SAMA = kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; LABA = langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA = langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; ICS = inhalatives Kortikosteroid

krankungen, z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind neben dem Lungenkarzinom die häufigste Todesursache von COPD-Patienten.¹ Generell sollten Komorbiditäten frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden.

Überblähung macht auch dem Herzen zu schaffen

Typisch für COPD-Patienten ist eine Überblähung der Lunge, d.h. das Luftvolumen, das nach maximaler Ausatmung in der Lunge zurückbleibt, nimmt zu. Dieses erhöhte Residualvolumen (RV) schränkt die Lungenfunktion ein, was sich als Dyspnoe zeigt.¹⁰ Dadurch nimmt die Aktivität der Patienten ab und ihr Mortalitätsrisiko zu.^{11,12} Außerdem steigt durch die Überblähung der intrathorakale Druck an, wodurch die enddiastolische Füllung des linken Ventrikels behindert wird und das enddiastolische Füllungsvolumen (LVEDV) abnimmt.¹²⁻¹⁴

Der therapeutische Umkehrschluss: Eine effektive Entblähung, z.B. durch eine duale Bronchodilatation, könnte auch die kardiale Situation verbessern. Dies

i

Bei den nicht medikamentösen Behandlungen betont die neue Leitlinie u.a. die Bedeutung von Tabakentwöhnung und Impfungen (Pneumokokken und Influenza) sowie die pneumologische Rehabilitation (körperliches Training, Atemphysiotherapie, Patientenschulung etc.). Zudem kann die Behandlung von Angst und Depression körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose der Patienten verbessern.¹

wurde erstmals in der CLAIM-Studie untersucht, einer monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie. Die Studie schloss 62 überblähte Patienten mit stabiler, moderater bis sehr schwerer COPD ein, von denen mehr als 48% eine stabile kardiovaskuläre Komorbidität, z.B. Hypertonie, aufwiesen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des LVEDV im Kardio-MRT nach 14-tägiger Therapie mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 µg. Der primäre Endpunkt wurde erreicht: „Die Behandlung führte zu einer effektiven Entblähung

der Lunge und zu einer Verbesserung der Kurzatmigkeit und der Herzfunktion“, so Prof. Tobias Welte, Hannover.

Unter Indacaterol/Glycopyrronium nahm das LVEDV um 10% zu (Anstieg um 5,23 ml/m²; 95%-Konfidenzintervall [KI] 3,22 bis 7,25; p<0,0001).² Die Überblähung der Lunge – gemessen am RV – verringerte sich unter Indacaterol/Glycopyrronium um 750 ml (Δ -0,751, 95%-KI -0,93 bis -0,58; p<0,0001; sekundärer Endpunkt).

Darüber hinaus verbesserte sich unter der Behandlung mit Indacaterol/Glycopyrronium auch das Wohlbefinden der Patienten in klinisch relevantem Ausmaß: Zum einen wurde die Atemnot der Patienten signifikant reduziert (Transitional Dyspnoe Index [TDI] Δ 3,7, 95%-KI 2,5 bis 4,8; p<0,0001). Zum anderen verbesserte sich auch der allgemeine Gesundheitsstatus, der mit dem CAT-Score (COPD Assessment Test) erfasst wurde, einem Fragebogen mit acht Fragen unter anderem zu Beschwerden wie Husten und Atemnot, der Schlafqualität und den Einschränkungen bei körperlicher Aktivität (CAT-Score Δ -3,6, 95%-KI -5,1 bis -2,2; p<0,0001).² „Diese Daten zeigen, dass die duale Bronchodilatation mit Indacaterol/Glycopyrronium über die effektive Lungenentblähung auch die Herzfunktion bei COPD-Patienten verbessern kann“, betonte Welte. Nach seinen Worten ist das Ausmaß der in der CLAIM-Studie beobachteten Effekte auf die synergistische Wirkung der Fixkombination zurückzuführen, die mit Indacaterol ein besonders stark wirksames LABA enthält wie kürzlich erneut in einer Metaanalyse bestätigt wurde.¹⁵

Dr. med. Kirsten Westphal

Symposium „Mehr Luft. Mehr vom Leben.“ im Rahmen des 124. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) am 15. April 2018 in Mannheim

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis GmbH, Nürnberg

Literatur: ¹Vogelmeier C et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Abrufbar unter: <https://www.atemwegsliga.de/copd.html> [Letzter Zugriff: April 2018]; ²Hohlfeld JM et al. A randomized, cross-over trial to assess the effect of lung deflation with indacaterol/glycopyrronium on ventricular filling in hyperinflated COPD patients: The CLAIM study. *Lancet Respir Med* 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7); ³From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org> [Letzter Zugriff: März 2018]; ⁴Vogelmeier C et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2007; 61:e1-40; ⁵Block LH et al. Austrian Society for Pulmonary Diseases and Tuberculosis. Consensus concerning the management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Revised draft 2004. *Wiener klinische Wochenschrift* 2004; 116: 268-78; ⁶Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34; ⁷Calverley PM, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89; ⁸Calverley PM et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12; ⁹Kew KM, Sniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115; ¹⁰Martinez et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-34; ¹¹Casanova C et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7; ¹²Rossi A et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2015; 109: 785-802; ¹³Barr RG et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New Engl J Med* 2010; 362: 217-27; ¹⁴Watz H et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD. *Chest* 2010; 138: 32-8; ¹⁵Donohue JF et al. Comparative efficacy of long-acting β 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 367-81