

Orchestrierung der Behandlung: Nicht immer gleich alle Register ziehen

Duale Bronchodilatation bei COPD: Welche Patienten profitieren?

Claudia Steurer-Stey

Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich, mediX Gruppenpraxis, Zürich

Das Management der COPD erlebt dank intensiver wissenschaftlicher und klinischer Auseinandersetzung eine spannende Ära, in der ein therapeutischer Nihilismus genauso wenig gerechtfertigt ist wie eine Überbehandlung oder eine inadäquate, wenig nutzbringende Therapie.

Bevor im Folgenden die medikamentöse Therapie der COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) behandelt wird, sollen die vier Eckpfeiler in Erinnerung gerufen werden, die hinter den vier Buchstaben COPD stehen (Tab. 1). Ausgangspunkt für jede Therapie ist eine gesicherte Diagnose. Die Symptome Husten, Auswurf und Atemnot zu lindern und die Prävention von Verschlechterungen sind nutzbringende, patientenzentrierte Massnahmen, ebenso wie die kollaborative und integrierte Versorgung, die der zentralen Rolle des Patienten gerecht wird. Ein wichtiger Aspekt bei der Diagnosestellung in der Hausarztpraxis ist, dass ca. jeder zweite Patient mit COPD bereits einen moderaten Schweregrad – GOLD-Stadium II – aufweist [1–3]. Ein zweiter spannender Aspekt ist die Erkenntnis, dass der progrediente Abfall der forcierten Erstsekundenkapazität (FEV1) bei Rauchern und Exrauchern in den frühen GOLD I- und II-Stadien der COPD stärker ausgeprägt ist als in den GOLD-Stadien III und IV [4]. Das Augenmerk in der Behandlung sollte allerdings nicht nur bei der FEV1, sondern auf anderen, für den Verlauf der COPD und die Prognose der Patienten wich-

tigen Prädiktoren liegen. Diese sind: der Rauchstopp, das Körpergewicht bzw. die Muskelmasse, Komorbiditäten, sowie das Ausmass der Symptome, dabei vor allem der Schweregrad der Dyspnoe, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Exazerbationshäufigkeit [1]. Das Ausmass der Atemnot korreliert nicht immer mit dem Schweregrad der COPD. So können Patienten auch in den frühen Stadien der COPD bereits bei geringer Belastung unter erheblicher Atemnot leiden [5]. Dies führt zu einem weiteren sehr wichtigen, wenn nicht sogar dem prognostisch wichtigsten Faktor und Prädiktor für Mortalität, der körperlichen Leistungsfähigkeit [6]. Hier zeigt sich ein ähnliches Bild. Eine markante Einbusse der *physical activity* kann bereits bei leichter und moderater COPD vorhanden sein. Die Exazerbationshäufigkeit ist als prognostischer Faktor unbedingt zu berücksichtigen. Exazerbationen sind die häufigste Komplikation der COPD, und mit jeder schweren COPD-Exazerbation steigt das Risiko für weitere Exazerbationen und die Mortalität [7].

Eine Zwischenbilanz mit Fokus auf die Therapieziele bei COPD sieht folgendermassen aus:

Eine Therapie für Patienten mit COPD sollte Symptome rasch und anhaltend lindern, Exazerbationen vermindern und die Lebensqualität verbessern. Dabei kommt der Pharmakotherapie ein grosser Stellenwert zu. Allerdings sollte dabei der Anspruch erhoben werden, diese Medikamente adäquat und nutzbringend einzusetzen. Eckpfeiler der COPD-Pharmakotherapie bei symptomatischen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Obstruktion mit und ohne Exazerbationen sind die langwirksamen Bronchodilatoren. Dazu zählen die langwirksamen Anticholinergika (*long-acting muscarinic receptor-antagonist*, LAMA) (Tab. 2) und die langwirksamen Beta-2-Agonisten (*long-acting*

Dieser Artikel basiert auf einem Referat, das im Rahmen des KHM-Kongresses 2016 in Luzern stattfand.

Tabelle 1: Die vier Eckpfeiler im COPD-Management.

C	onfirm diagnosis (Diagnose sichern)	Diagnostische Spirometrie
O	ptimize symptoms (Symptome mildern)	Raucherentwöhnung adäquate Pharmakotherapie Schulung und Rehabilitation
P	revent deterioration (Verschlechterung verhindern)	Raucherentwöhnung, Impfung Pharmakotherapie Schulung und Rehabilitation Früherkennung und adäquates Management von Exazerbationen
D	evelop network (Netzwerk aufbauen)	Koordinierte medizinische Versorgung Unterstützung des Selbstmanagements Kooperation mit Spezialisten und Fachpersonen

beta-agonists, LABA) (Tab. 3). Für die im Praxisalltag so häufig eingesetzten Kombinationspräparate mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) gibt es für COPD zunehmend weniger Evidenz, und ihr Einsatz bedarf einer strengen Nutzen-Nebenwirkung-Abwägung [8]. Das Absetzen der ICS führte bei COPD-Patienten nicht zur Zunahme von Exazerbationen [9].

Zwei Fragen liegen beim Einsatz von langwirksamen Bronchodilatoren auf der Hand

1. LAMA oder LABA?

Die Beantwortung dieser Frage stützt sich vor allem auf Studien, die Tiotropium (LAMA) mit anderen Standardtherapien (LABA, LABA/ICS) verglich. Diese Studien zeigten, dass Tiotropium hinsichtlich Reduk-

tion von Exazerbationen signifikant besser war [10, 11]. Die anderen sich auf dem Markt befindenden LAMA-Präparate sind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit mit Tiotropium vergleichbar (Tab. 2)

2. Warum und für wen eine LAMA/LABA-Kombinationstherapie?

Die Kombination der beiden Bronchodilatoren LAMA und LABA in einem Inhaler (Tab. 4) führt zu einer langwirksamen, stärkeren Bronchodilatation, gemessen an der *trough FEV1* (der FEV1 gemessen kurz vor der nächsten Inhalation bzw. 22,5 Stunden nach der letzten). Ferguson et al. erhob die grösste FEV1-Zunahme bei Patienten mit moderater COPD ohne vorherige LABA-Therapie [12]. Die duale Bronchodilatation zeigte, wie zu erwarten war, auch einen signifikant besseren Effekt auf die FEV1 als eine LABA/ICS-Kombi-

Tabelle 2: Übersicht über die langwirksamen Anticholinergika (LAMA).

	Wirkstoff	Produkt	Darreichungsform	Indikation und Dosierung (Erwachsene)	
				Asthma bronchiale	COPD / chronisch obstruktive Bronchitiden
LAMA Langwirksame Anticholinergika	Aclidinium	Eklira®	Genuair® Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosierung	keine Indikation	322 µg 2 × tägl. 1 Hub
	Tiotropium	Spiriva®	HandiHaler® Kapseln mit Pulver zur Inhalation	keine Indikation	18 µg 1 × tägl. 1 Hub
	Glycopyrronium	Seebri®	Breezhaler® Kapseln mit Pulver zur Inhalation	keine Indikation	50 µg 1 × tägl. 1 Hub
	Umeclidinium	Incruse®	Ellipta® Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosierung	keine Indikation	55 µg 1 × tägl. 1 Hub

Tabelle 3: Übersicht über die langwirksamen Beta-2-Agonisten.

	Wirkstoff	Produkt	Darreichungsform	Indikation und Dosierung (Erwachsene)	
				Asthma bronchiale	COPD / chronisch obstruktive Bronchitiden
LABA Langwirksame Beta-2-Agonisten	Formoterol	Oxis®	Tubuhaler® Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosierung	6 µg, 12 µg 1–2 × tägl. 6–12 µg, max. 2 × 24 µg kurzzeitig max. 2 × 36 µg pro Tag	6 µg, 12 µg 6–12 µg bei Bedarf oder 2 × tägl. 6–12 µg max. 48 µg pro Tag
	Formoterol	Foradil®	Aerolizer® Kapseln mit Pulver zur Inhalation	12 µg 2 × tägl. 1–2 Hübe max. 48 µg pro Tag	12 µg 2 × tägl. 1–2 Hübe
	Salmeterol	Serevent®	Diskus® Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosierung	50 µg 2 × tägl. 1–2 Hübe	50 µg 2 × tägl. 1–2 Hübe
			Dosieraerosol	25 µg 2 × tägl. 2–4 Hübe	25 µg 2 × tägl. 2–4 Hübe
	Indacaterol	Onbrez®	Breezhaler® Kapseln mit Pulver zur Inhalation	keine Indikation	150 µg, 300 µg 1 × tägl. 1 Hub max. 300 µg 1 × tägl.
	Olodaterol	Striverdi®	Respimat® Soft-Mist-Inhalator mit Patrone	keine Indikation	2,5 µg 1 × tägl. 2 Hübe

Tabelle 4: Übersicht über die LAMA/LABA-Kombinationspräparate.

	Wirkstoff	Produkt	Darreichungsform	Indikation und Dosierung (Erwachsene)	
				Asthma bronchiale	COPD / chronisch obstruktive Bronchitiden
LAMA/ LABA	Glycopyrronium + Indacaterol	Ultibro®	Breezhaler® <i>Kapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	keine Indikation	110/50 µg 1 × tägl. 1 Hub max. 1 Hub pro Tag
	Umeclidinium + Vilanterol	Anoro®	Ellipta® <i>Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosierung</i>	keine Indikation	55/22 µg 1 × tägl. 1 Hub max. 1 Hub pro Tag
	Tiotropium + Olodaterol	Spiolto®	Respimat® <i>Soft-Mist-Inhalator mit Patrone</i>	keine Indikation	2,5/2,5 µg 1 × tägl. 2 Hübe

nation [13]. Ein positiver Effekt auf die Exazerbationsrate wurde sowohl im Vergleich zur Einzeltherapie mit LAMA, als auch im Vergleich mit LABA/ICS, dokumentiert [14, 15].

Ein wichtiges Phänomen, auf das bei COPD-Patienten hingewiesen und eingegangen werden sollte, ist die Überblähung. Der Mechanismus des «*air trapping*» steht im Zentrum eines Teufelskreises von Atemnot, reduzierter Leistungsfähigkeit, Dekonditionierung und letztlich Immobilität. Die LAMA/LABA-Kombination Tiotropium/Olodaterol bewirkte eine signifikante und anhaltende Abnahme der Überblähung über den ganzen Tag im Vergleich zu den Monotherapien [16]. Die Flame-Studie [17], in der Patienten mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD und mindestens einer Exazerbation im Vorjahr eingeschlossen wurden, rückte den Stellenwert der ICS-Therapie zur Reduktion von Exazerbationen in ein neues Licht. Sie zeigte eine signifikante Verringerung der Rate moderater und schwerer Exazerbationen sowie eine klinisch relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit der LABA/LAMA-Kombination (Indacaterol/Glycopyrronium) einmal täglich, gegenüber der LABA/ICS-Kombination Salmeterol/Fluticason zweimal täglich [17]. Die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium ging zudem mit deutlich weniger Pneumonien einher als Salmeterol/Fluticason [18]. Diese Ergebnisse haben relevante Implikationen für das künftige Management

Zusammenfassung

Die Erstlinien-Pharmakotherapie der COPD ist die Bronchodilatation.

Die Kombination LABA/LAMA ist für den Grossteil der COPD-Patienten in der Hausarztpraxis wirksamer und nützlicher als die Kombinationstherapie mit LABA/ICS.

Einen Stellenwert hat die LABA/LAMA-Kombinationstherapie bei symptomatischen Patienten mit «*air trapping*»/Hyperinflation und eingeschränkter körperlicher Aktivität auch in frühen GOLD-Stadien.

Medikamente sind nur ein Aspekt einer guten Betreuung! Rauchstopp-Begleitung, Grippeimpfung, pulmonale Rehabilitation und effektive Selbstmanagementschulung sollten integraler Bestandteil der Betreuung von COPD-Patienten sein.

von Patienten mit COPD und für neue Guideline-Empfehlungen, vor allem, wenn vergleichbare Resultate mit anderen LABA/LAMA-Kombinationstherapien folgen.

Disclosure statement

CS ist Experte für advisory boards von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK und Novartis und hält Vorträge zum Thema mit Referentenhonoraren.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Claudia Steurer-Stey
Institut für Epidemiologie,
Biostatistik und Prävention
der Universität Zürich
Hirschengraben 84
CH-8001 Zürich
[claudia.steurer-stey\[at\]
uzh.ch](mailto:claudia.steurer-stey[at]uzh.ch)