

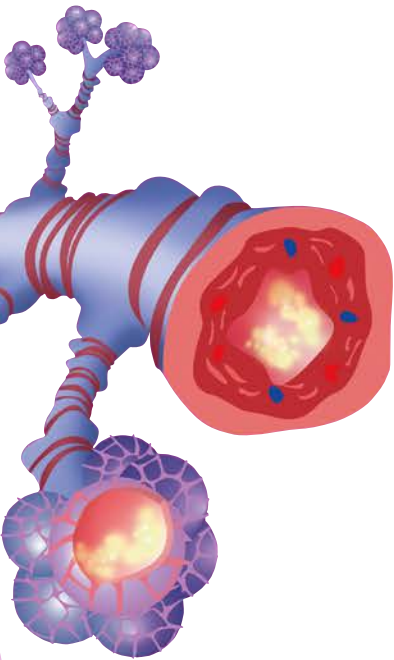
COPD

Tipps für die medikamentöse Therapie



Thomas Hausen

Chronischer Husten, Auswurf und Atemnot sind die Hauptsymptome der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung COPD. Bis heute stehen noch keine Pharmaka zur Verfügung, die die Entzündung der Schleimhaut und damit die Progression der COPD beeinflussen können. Wie sich aber die Beschwerden der Patienten mit den vorhandenen Medikamenten lindern lassen, ist Thema dieser CME-Fortbildung.



Definition (NVL COPD 2010)

Die COPD ist eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Kortikosteroiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Hauptsymptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung.

Die Therapie der COPD ist rein symptomatisch. Sie steht dabei auf 4 Säulen und kann nur in ihrer Gesamtheit das Optimum der Möglichkeiten erzielen.

1. Ausschalten der Noxe

Das Ausschalten der auslösenden Noxe stellt immer noch die beste und einzige Möglichkeit dar, die Progression der COPD positiv zu beeinflussen.

2. Rehabilitation/Patientensport

Der Erhalt und Aufbau der Muskulatur und körperlichen Leistungsfähigkeit ist das Ziel der Rehabilitation. Wie bei einem Sportler kann auch beim COPD-Patienten regelmäßige körperliche Belastung den Sauerstoffbedarf ökonomisieren und damit die Belastbarkeit steigern und das Auftreten von limitierender Luftnot in eine höhere Belastungsstufe verschieben.

3. Impfung gegen Influenza und Pneumokokken
Jeder Infekt kann zu einer Exazerbation führen, die einen irreversiblen Verlust von Lungenfunktion verursacht. Die Infektvermeidung ist somit eines der wichtigsten Ziele.

4. Medikamentöse Therapie

Mit einer korrekten medikamentösen Therapie können die Beschwerden des Patienten gelindert und die Häufigkeit von Exazerbationen reduziert werden.

Die medikamentöse Therapie verfolgt grundsätzlich 2 Ziele:

1. Beschwerdelinderung

- **Luftnot:** Besserung durch optimale Bronchodilatation.
- **Husten:** oft positiver Nebeneffekt der Bronchodilatation. Antitussiva werden nicht allgemein empfohlen!
- **Auswurf:** Besserung durch die Beta-Agonisten durch Steigerung der Zilientätigkeit oder zusätzliche Maßnahmen wie Inhalation von Kochsalz und Physiotherapie. Mukolytika und Sekretolytika werden nicht allgemein empfohlen.

Wichtige Abkürzungen

SABA	Short Acting Beta-Agonist	Kurz wirkender Beta-Agonist
LABA	Long Acting Beta-Agonist	Lang wirkender Beta-Agonist
SAMA	Short Acting Anticholinergic	Kurz wirkendes Anticholinergikum
LAMA	Long Acting Anticholinergic	Lang wirkendes Anticholinergikum
ICS	Inhaled Corticosteroid	Inhalierbares Kortison
pMDI / DA	Pressurized Metered Dose Inhaler	Dosieraerosol
DPI	Dry Powder Inhaler	Trockenpulver-Inhalierer
RABA	Rapid Acting Beta-Agonist	Schnell wirkender Beta-Agonist

2. Verhinderung/Reduktion von Exazerbationen in Zahl, Intensität und Dauer

Inhalationstherapie steht im Vordergrund

Die Therapie der COPD ist eigentlich einfacher, als es die aktuellen Empfehlungen der Pneumologen vermuten lassen. Diese Empfehlungen geben den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur wieder. Leider fehlt diesen Empfehlungen die Praktikabilität für die Hetze einer Hausarztpraxis, was selbst von Pneumologen für ihre Praxis so empfunden wird. So sollte der Hausarzt vorgehen:

- Aushändigen eines Fragebogens (CAT) zur Beurteilung des Gesundheitszustandes.
- Auswertung CAT.
- Beurteilung des Schweregrades mit Hilfe von Lungenfunktion, CAT und Zahl der Exazerbationen.
- Bestimmung der Therapie mit Hilfe der entsprechenden Empfehlungen (für dieses Vorgehen sind alleine 3 Formulare bzw. Diagramme auf Vorrat zu halten).

Umsetzung in der Praxis

Was aber helfen die besten Empfehlungen, wenn sie mangels Praktikabilität nicht umgesetzt werden? Aus der Sicht des Autors ist die folgende Vorgehensweise zwar nicht wissenschaftlich belegt, aus der Erfahrung heraus aber vergleichbar erfolgreich, wenn nicht sogar erfolgreicher allein wegen der leichteren Umsetzbarkeit in der Praxis:

1. Beginne mit einem lang wirkenden Bronchodilatator (LAMA oder LABA). Welcher dies ist, hängt von den Vorlieben des Therapeuten und den Nebenwirkungen und sich daraus ergebenden Einschränkungen ab.
2. Ergänze einen zweiten lang wirkenden Bronchodilatator (LAMA + LABA) bei unzureichender Wirkung (Symptome, Lungenfunktion).
3. Bei häufigen Exazerbationen (> 2 / Jahr) →

Wirkunterschiede der Bronchodilatoren und der inhalierbaren Kortikosteroide TABELLE 1

	Beta-Agonisten	Anticholinergika	ICS
Bronchodilatation	+++	++	∅
Hemmung von Entzündungsmediatoren	∅	∅	∅ außer bei Exazerbation
Stimulierung der Ziliertätigkeit	+	∅	∅
Besserung der Prognose	∅	∅	∅ - ? (s.o.)

Pharmakologische Unterschiede der Beta-Agonisten TABELLE 2

	RABA*					
	SABA	LABA			LABA24	
	Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin	Formoterol	Salmeterol	Olodaterol	Indacaterol	Vilanterol
Wirkeintritt nach	1 – 2 min	3 – 10 min	10 – 20 min	5 min	5 min	15 min
Wirkmaximum	ca. 15 min	ca. 20 min	ca. 30 min	2 – 4 h	30 – 120 min	1 h
Wirkdauer	4 – 6 h	9 – 12 h	9 – 12 h	> 24 h	24 h	24 h

* RABA = SABA + Formoterol (LABA)

ergänze ein inhalierbares Kortikoid (ICS). Bei ausbleibendem Erfolg des ICS sollte auch das Absetzen dieser ineffektiven Therapie in Betracht gezogen werden.

4. Ergänzende Maßnahmen sollen in Erwägung gezogen werden (z. B. Sauerstofflangzeittherapie, Medikamente, chirurgische Maßnahmen).

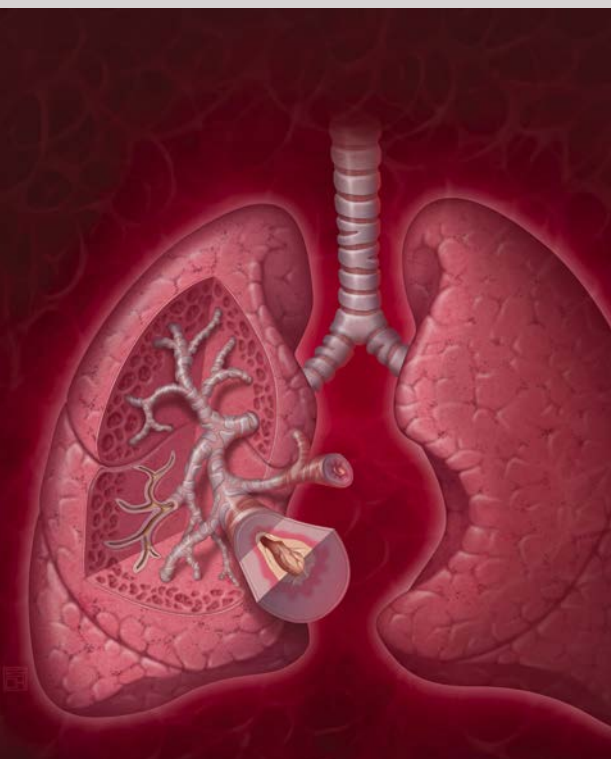
Inhalation – der Goldstandard

Die Vorteile der Inhalation sind:

- Die Substanz kommt direkt an den Ort des Geschehens.
- Es reicht eine geringere Dosis.
- Die Wirkung setzt schneller ein (Bronchodilatoren).
- Geringere Dosen können weniger Nebenwirkungen verursachen.

Bei der COPD ist die Inhalation der Goldstandard.

Für den Erfolg einer Inhalationstherapie sind die Auswahl des geeigneten Inhaliersystems und eine korrekte Inhalationstechnik entscheidender als die Substanz. Glücklicherweise wer-



Die Beta-Agonisten zur Inhalation und einige der dazu angebotenen Präparate und Inhaliersysteme TABELLE 3

	Substanz	Handelsname	System	Inhaliersystem	
RABA	SABA	Fenoterol	Berotec®	DA	DA
		Salbutamol	Broncho Spray®, Sultanol®	DA	DA
		Terbutalin	Apsomol®, Bricanyl®	DPI, DA	Turbohaler®, DA
	LABA	Formoterol	Oxis®, Foradil®, Forair®, Formatris®, Formotop®	DPI, DPI DA	Turbohaler®, Aerolizer® DA, Novolizer®
			Salmeterol	Rolenium®, Serevent, Salmeterol Hexal	DPI, DA
	LABA 24	Indacaterol	Onbrez®, Hirobriz®	DPI	Breezhaler®
		Olodaterol	Striverdi®	Soft-Mist-Inhaler	Respimat®
		Vilanterol	Relvar®	DPI	Ellipta®

* RABA = SABA + Formoterol (LABA)

Die wichtigsten Informationen zu den Anticholinergika TABELLE 4

Substanz	SAMA		LAMA		
	Ipratropium	Aclidinium	Glycopyrronium	Umeclidinium	Tiotropium
Handelsname	Atrovent®	Bretaris®, Eklira®	Seebri®	*	Spiriva®
Darreichung	DA	DPI	DPI	DPI	Soft-Mist Inhaler
Inhalierer	DA	Genuair®	Breezhaler®		Respimat®
Wirkeintritt	ca. 15 min	30 min	5 min	20 – 27 min	ca. 30 min
Wirkmaximum	ca. 1 – 2 h	1 – 3 h	3 – 4 h	3 h	ca. 3 – 4 h
Wirkdauer	ca. 4 – 6 h	12 h	24 h	24 h	> 24 h
Dosen/d	3 – 4	2	1	1	1

* als Einzelsubstanz noch nicht erhältlich

den die meisten Substanzen in verschiedenen Geräten angeboten, so dass diese Maxime relativ leicht zu befolgen ist.

Weitere Therapeutika

Eine orale Applikation bleibt nur wenigen schwer kranken Patienten oder bestimmten Situationen vorbehalten, sodass diese Substanzen hier nur kurz erwähnt werden sollen:

- Der Phosphodiesterase-4-Hemmer (Roflu-

Nicht die Substanz, sondern das Inhaliersystem entscheidet über Erfolg und Misserfolg der Inhalationstherapie

Informationen zu den aktuellen Fixkombinationen für die Therapie der COPD TABELLE 5

Substanzen	Dosen pro d	Darreichung	Handelsname	Inhalierer
SABA + SAMA				
Fenoterol + Ipratropium		DA	Berodual®	DA
LABA + LAMA				
Indacaterol + Glycopyrronium	1	DPI	Ultibro®	Breezhaler®
Vilanterol + Umeclidinium	1	DPI	Anoro®	Ellipta®
Formoterol + Aclidinium	1	DPI	Duakliir®, Brimica®	Genuair®
ICS + LABA				
Budesonid + Formoterol	2 x 1 – 2 x 2	DPI	Symbicort®, Duo Resp®	Turbohaler®, Spiromax®
BDP + Formoterol	2 x 1	DA	Foster®, Inuvair®	DA
Fluticason + Salmeterol	2 x 1	DPI, DA	Viani®, Rolenium®, Airflusal®	Diskus®, Elpenhaler®, Forspiro®
Fluticason + Formoterol	2 x 1	DA	Flutiform®	DA
Fluticasonfuroat + Vilanterol	1	DPI	Relvar®	Ellipta®

milast) wird empfohlen bei schwerer und sehr schwerer COPD mit Husten, Auswurf und erhöhter Exazerbationsrate. Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen schränken den Einsatz ein.

- Theophyllin zeigt eine antiobstruktive Wirkung, die aber geringer ist als bei den Inhalativa. Ob hier noch andere Effekte auftreten, wird immer wieder heiß diskutiert, ist aber nicht belegt. Häufig werden von Patienten positive Effekte berichtet, die sich aber nicht nachweisen lassen.
- Kortison ist in höheren Dosen systemisch nur additiv bei einer Exazerbation indiziert (5 Tage maximal 30–50 mg Prednisolon). Eine Langzeitgabe hat bisher keine positiven Effekte gezeigt!

Bronchodilatoren

Zu den Bronchodilatoren zählen die Beta-Agonisten und die Anticholinergika, die sich geringfügig in ihrer antiobstruktiven Wirkung unterscheiden (Tabelle 1). Für die Bronchodilatoren gelten einige Hinweise für den Einsatz bei der COPD:

- Die kurz wirkenden SABA werden nicht für die Dauertherapie, sondern nur für die Bedarfstherapie empfohlen! Ausnahme sind die leichten Fälle mit nur gelegentlichen Beschwerden.
- Die RABAs = SABA und Formoterol (LABA) sind aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts für die Bedarfstherapie zugelassen.
- Außer Formoterol sind alle anderen LABAs nicht für die Akuttherapie zugelassen.
- SAMAs können ebenfalls akut eingesetzt werden, auch wenn Wirkeintritt und Wirkintensität schwächer einzuschätzen sind.
- Die fixe Kombination von Ipratropium + Fenoterol kann ebenfalls für die Bedarfstherapie eingesetzt werden.

Aufgrund ihrer Wirkdauer brauchen einige der lang wirkenden Bronchodilatoren nur einmal pro Tag, andere dagegen müssen zweimal täglich inhaliert werden. In den meisten Fällen kann die Entscheidung von den Vorlieben des Patienten (Adhärenz) und erst in zweiter Linie von der Stärke und Dauer der Bronchodilatation abhängig gemacht werden. Es bieten sich zwei Varianten an:

- Manche Patienten wollen nur einmal am Tag die „lästige“ Inhalation vornehmen.
- Andere Patienten bevorzugen die Möglich- →

keit, im Laufe des Tages noch einmal oder sogar mehrfach inhalieren zu können, d. h. die Frequenz der Inhalationen ihrem subjektiven Empfinden von Luftnot anzupassen. Für diese Patienten bietet sich die zweimalige Inhalation an. Dabei hebt die zweite Inhalation den langsamen Wirkverlust auf. Inzwischen gibt es erste Vergleichsuntersuchungen, die eine bronchodilatatorische Überlegenheit der zweimaligen gegenüber der einmaligen Inhalation nachgewiesen haben.

Beta-Agonisten

Die Beta-Agonisten werden nach ihrem Wirkeintritt und der Wirkdauer unterschieden (Tabelle 2). Als Nebenwirkungen sind Tremor, Unruhe, Tachykardie und Hyperglykämie zu nennen, die selbstverständlich nach Inhalation (niedrigere Dosis = geringere systemische Wirkung) im Vergleich zur oralen Applikation deutlich seltener und schwächer auftreten. Einige der Präparate und Inhalationssysteme sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Anticholinergika

Im Vergleich zu den Beta-Agonisten besitzen die Anticholinergika eine geringere bronchodilatatorische Wirkung, die auch etwas später einsetzt. Auch die Anticholinergika unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer und der daraus sich ergebenden ein- bis mehrfachen Anwendungsnotwendigkeit pro Tag (Tabelle 4). Als Nebenwirkungen können in höheren Dosen Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Obstipation, Tachykardie und Miktionsstörungen auftreten.

Inhalierbare Kortikosteroide (ICS)

Im Gegensatz zur eosinophilen Entzündung beim Asthma, die gut auf ein ICS anspricht, kann die neutrophile Entzündung, die der COPD zugrunde liegt, nicht gezielt angegangen werden. Es ist aber belegt, dass die ICS in der Lage sind, die Zahl der Exazerbationen zu reduzieren. In äquivalenten Dosen sind die angebotenen ICS gleich gut wirksam. Maßgeblich für die Auswahl des ICS sind daher eher die potenziellen Nebenwirkungen. Grundsätzlich können die ICS in den üblicherweise verwendeten Dosen als (fast) nebenwirkungsfrei bezeichnet werden.

ICS sind bei der COPD ausschließlich bei gehäuften Exazerbationen indiziert!

Alle ICS besitzen eine systemische Wirkung, die mit ihrer Wirkstärke korreliert, d. h. je wirksamer eine Substanz ist, desto stärker ist auch ihre systemische Potenz. Inzwischen wissen wir, dass die ICS mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien und Osteoporose verbunden sind. Ob die Höhe der Dosis des ICS mit der Höhe dieses Risikos korreliert, ist noch nicht belegt, aber wahrscheinlich. Sollte dies der Fall sein, ist die Indikation besonders bei der COPD strenger zu stellen, weil hier ja deutlich höhere Dosen als bei der Therapie des Asthmas empfohlen werden. Selbst bei frequenten Exazerbationen sollte die Fortsetzung der Therapie bzw. ein Absetzen des ICS vom positiven Effekt auf die Zahl der Exazerbationen abhängig gemacht werden.

Zum Einsatz fixer Kombinationen

Für einige der erwähnten Substanzen existieren fixe Kombinationen (Tabelle 5). Diese bieten einige Vorteile:

- Nur ein Typ von Inhalierer macht eine fehlerfreie Inhalation wahrscheinlicher!
- Bessere Adhärenz durch eine geringere Zahl von Anwendungen pro Tag.
- Die fixe Kombination von LAMA + LABA scheint die bronchodilatatorische Wirkung mehr zu steigern als die Inhalation der 2 Substanzen einzeln.

Wichtige Hinweise zur fixen Kombination von ICS + LABA:

- Diese Kombination ist nur bei gehäuften Exazerbationen indiziert.
- Sie werden viel häufiger bei der COPD eingesetzt als wirklich indiziert und verursachen dann mehr Nebenwirkungen als potenziell positive Effekte.
- Bei Inhalation von LABA + ICS steigert die spürbare Wirkung des LABA die Adhärenz, und das Kortison mit fehlender Sofortwirkung wird gleichzeitig mitinhaliert, dem Patienten sozusagen untergeschoben.
- Bei Verordnung von ICS + Formoterol als LABA kann die zusätzliche Verordnung eines Bedarfsmedikamentes unterbleiben, weil Formoterol auch für den akuten Bedarf zugelassen ist.
- Bei den hohen für die COPD bisher noch empfohlenen Dosen des ICS drohen Entgleisung eines Diabetes, Katarakt und Osteoporose. Am schwersten wiegt das erhöhte Pneumonierisiko! →



Dr. med.
Thomas Hausen

Facharzt für
Allgemeinmedizin
45239 Essen

INTERESSENKONFLIKTE:

Der Autor hat Honorar erhalten für die Beratung oder das Verfassen von Texten von Aerocrine, Bayer Vital, Mundipharma, Novartis