

Wie sollen Kortikosteroide bei der COPD angewandt werden ?

T. Lieb, M. Solèr

Einführung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine über Jahre langsam progrediente, nicht-reversible Atemwegsobstruktion, auf der Basis einer chronischen Bronchitis (Husten und Auswurf) oder eines Lungenemphysems. Die Erkrankung ist ein globales Gesundheitsproblem, allein in den USA leiden geschätzt 14 Millionen Menschen an COPD [1, 2]. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle ist weltweit durch Zigarettenrauchen verursacht. Zigarettenrauch führt zu einer chronischen Entzündung der Bronchialschleimhäute, mit Umbau der Bronchien und Bronchiolen und schließlich zu einem Gewebsuntergang im Bereich der Alveolen (Emphysem). Personen, die hohen Konzentrationen von feinen Partikeln in der Atemluft ausgesetzt sind, z.B. solche, die Rauch von offenen Feuern zum Kochen oder Heizen einatmen, können ebenfalls das Krankheitsbild der COPD entwickeln [3, 4]. Spirometrisch findet sich bei etwa 14% der Raucher eine Atemwegsobstruktion (verglichen zu 3% bei Nichtrauchern) [5]. Patienten mit bronchialem Asthma, Bronchiektasen, Bronchiolitis und zystischer Fibrose können sich mit ähnlichen Symptomen und Lungenfunktionsstörungen präsentieren, müssen aber bezüglich Pathogenese, Behandlung, Verlauf und Prognose klar von der COPD abgegrenzt werden.

Die Sekundenkapazität (FEV_1) gilt als wichtigster Marker der Obstruktion, ist jedoch als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Therapieeffektes nur bedingt verwertbar, da z.B. unter Therapie mit Bronchodilatoren, trotz gleichbleibendem FEV_1 , die Lungenüberblähung und somit auch die Anstrengungsdyspnoe abnehmen können [6]. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass Dyspnoe letztendlich als subjektives Empfinden von Atemnot zu definieren ist und sich nicht in einem bestimmten Wert der Lungenfunktion widerspiegelt. Das FEV_1 ist aber für den Langzeitverlauf und die Prognose der beste verfügbare Parameter. Trotz der hohen Prävalenz, der hohen Morbi-

dität und Mortalität und der grossen Gesundheitskosten, die jährlich durch die COPD verursacht werden, bleiben einige Aspekte sowohl der Behandlung der akuten Exazerbation, wie auch der Langzeittherapie, kontrovers. Unbestritten ist, dass Nikotinabstinenz der wichtigste prophylaktische und therapeutische Ansatz bei Patienten mit COPD ist. Inhalierbare Bronchodilatoren (Beta-2-Mimetika und Anticholinergika wie z.B. Ipratropiumbromid) gelten als Standardbehandlung der COPD. Theophyllin und Derivate werden häufig als «second line drugs» benützt, falls mit inhalierten Bronchodilatoren alleine kein befriedigendes Resultat erzielt werden kann. Dies, obwohl der Nutzen nicht von allen Experten anerkannt ist und der Wirkungsmechanismus nur unvollständig verstanden wird. Die meisten Autoren würden auch zustimmen, dass Antibiotika bei der akuten purulenten Exazerbation indiziert sind [7], auch wenn kein pneumonisches Infiltrat im Thorax-Röntgenbild dokumentiert werden kann.

Die Rolle von Glukokortikoiden bei der COPD ist unklar und führt zu vielen Kontroversen, dies weitgehend, weil nur wenige randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zu deren Anwendung vorliegen. Theoretische Überlegungen lassen Zweifel an der Wirksamkeit von Steroiden bei der COPD aufkommen: Im Gegensatz zur eosinophilen Entzündung beim Asthmatiker, die auf systemische und inhalierbare Kortikosteroide anspricht, findet sich in histopathologischen Präparaten von Patienten mit COPD eine Infiltration der Bronchiolen mit Makrophagen, CD8-positiven Lymphozyten und vielen neutrophilen Granulozyten. Diese Zellen sprechen weniger deutlich auf Steroide an.

In vielen Spitälern und Hausarztpraxen wird bei Patienten, die sich mit einer exazerbierten COPD präsentieren, ein systemischer Steroidstoss verabreicht. Wie ist die Evidenzlage für dieses Vorgehen? Was sind die theoretischen Vorteile und Gefahren? Ist ein peroraler Steroidversuch sinnvoll? Soll ein aktueller Raucher mit topischen Steroiden behandelt werden?

Basierend auf der neueren Literatur und Erfahrungen aus der klinischen Praxis geben wir Empfehlungen über den Einsatz von Steroiden bei Patienten mit COPD ab.

COPD und Steroide: Übersicht über die aktuelle Datenlage

Sind inhalierbare Steroide bei Patienten mit stabiler COPD sinnvoll? Im letzten Jahr sind 3 grosse Studien publiziert worden, die zum Ziel hatten, den Effekt von inhalativen Steroiden auf die Progredienz der COPD, gemessen an der jährlichen Abnahme des FEV_1 , zu erfassen. Pauwels et. al. (EUROSCOP) untersuchten

Abteilung für Pneumologie,
Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
Dr. med. T. Lieb
Abteilung für Pneumologie
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Tabelle 1. Überblick über Pro und Kontra des Einsatzes von Kortikosteroiden bei verschiedenen klinischen Fragestellungen.

Klinische Fragestellung	Pro	Kontra
Inhalative Steroide bei Patienten mit COPD?	Abnahme der Exazerbationshäufigkeit und verbesserte Lebensqualität bei Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <1200 ml)	Chronische Entzündung der Bronchien wird kaum beeinflusst, jährlicher Abfall des FEV ₁ wird nicht verhindert Kosten Nebenwirkungen
Ist ein Steroidversuch sinnvoll?	Identifikation der Patienten mit asthmatischer Komponente	Systemische Nebenwirkungen (limitiert bei 3-4 Wochen Dauer)
Akute Exazerbation der COPD: systemische Steroide?	Kürzere Dauer der Symptome Kürzere Hospitalisation Raschere Verbesserung der Lungenfunktion	Nebenwirkungen (z.B. D.M.)

Tabelle 2. Steroidversuch.

1. Ausgangs-Spirometrie	
2. Therapie mit 40 mg Prednison p.o. tgl. für 3-4 Wochen, unverändertes Weiterführen der bisherigen Inhalationstherapie und Begleitmedikation	
3. Kontroll-Spirometrie am letzten Tag des Steroidstosses	
4. Anstieg von FEV ₁	<10%: keine Reversibilität, Steroide absetzen >10%: partielle Reversibilität («asthmatische» Komponente): perorale Steroide absetzen inhalative Steroid-Dauertherapie gerechtfertigt

über 3 Jahre den Effekt von 2 × tgl. 400 µg Budesonid vs. Plazebo auf die Lungenfunktion von rund 1000 Personen mit COPD, wovon die meisten weiterhin rauchten. Nach einer initial geringgradigen Verbesserung des FEV₁ in den ersten 6 Monaten konnte in der Folge die beschleunigte Abnahme des FEV₁ über die restlichen 2½ Jahre nicht beeinflusst werden [8]. In der «Copenhagen City Study» wurde der Effekt von 1200 µg Budesonid (nach 6 Monaten Reduktion auf 800 µg) auf die Abnahme des FEV₁ über 3 Jahre untersucht, 76% der eingeschlossenen Personen rauchten weiterhin. Im Vergleich zur Plazebogruppe wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich Abnahme des FEV₁, Exazerbationshäufigkeit und Symptomenscore gefunden [9]. Die ISOLDE-Studie verfolgte 750 Patienten (50% Raucher), die täglich 2 × 500 µg Fluticasonpropionat oder Plazebo inhalierten, über 3 Jahre. Auch hier wurde kein Effekt des inhalativen Steroids auf die Abnahme des FEV₁ gefunden, jedoch zeigte sich in einer Subgruppe von Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ <1200 ml) eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit in der Fluticasongruppe [10].

Diese Resultate lassen den Schluss zu, dass inhalierte Steroide das Fortschreiten der COPD nicht verhindern. Sie können insbesondere bei fortgesetztem Nikotinabusus die progrediente Zerstörung von Lungenparenchym nicht aufhalten. Primär sollten deswegen alle Möglichkeiten zur Erzielung einer Nikotinabstinenz ausgeschöpft werden.

Die enttäuschenden Resultate beim Einsatz von Steroiden in der Langzeittherapie der COPD sind möglicherweise dadurch zu erklären, dass Steroide die neutrophile Entzündung in den Bronchiolen nicht einzudämmen vermögen. Es gibt sogar Hinweise, dass Steroide das Überleben von Neutrophilen in der Bronchiolarwand fördern können [11], was die entzündliche Reaktion und die Zerstörung von Lungengewebe durch neutrophile Elastasen und Kollagenasen begünstigen könnte [12]. Ein Einsatz inhalativer Steroide bei stark fortgeschrittener COPD (bei Patienten die das Rauchen schon aufgegeben haben) kann im Hinblick auf die Prävention von Exazerbationen und zur Verbesserung der Lebensqualität (QoL) Sinn machen [10].

Sind systemische Steroide bei der akuten Exazerbation der COPD hilfreich?

Zu dieser Fragestellung wurden 1999 zwei grössere Studien publiziert, die beide ein hospitalisiertes Patientenkollektiv untersuchten. Davies et al. [13] verabreichten 30 mg Prednison 1 × tgl. vs. Plazebo für 14 Tage. Sie fanden eine raschere Verbesserung des FEV₁ und kürzere Hospitalisationsdauer in der Steroidgruppe. Wie zu erwarten, war nach 6 Wochen kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Niewoehner et al. [14] behandelten hospitalisationsbedürftige Patienten für 2 oder 8 Wochen mit Steroiden vs. Plazebo. Sie brauchten dabei deutlich höhere Dosen von 125 mg Methylprednisolon alle 6 Stunden für 3 Tage, gefolgt von 60 mg Prednison p.o. täglich in ausschleichender Dosierung. Die Resultate sind

ähnlich wie bei Davies et al.: In der Kortikosteroidgruppe zeigte sich in der ersten Woche der Behandlung eine raschere Verbesserung des FEV₁, und die Hospitalisationsdauer war kürzer. Die 8wöchige Therapie zeigte keine Vorteile gegenüber dem 2wöchigen Regime. Therapiebedürftige Hyperglykämien waren bei dieser Steroiddosierung allerdings gehäuft.

Bei ambulanten Patienten mit COPD-Exazerbation ist die Datenlage aufgrund der wenigen Studien mit eingeschränkten Patientenzahlen unbefriedigend: Thompson et al. behandelten 27 Patienten mit einem 9tägigen Steroidstoss in ausschleichender Dosierung vs. Plazebo. Die Steroidgruppe zeigte eine raschere Verbesserung von Blutgasen, FEV₁ und subjektiver Dyspnoe [15].

Bei Patienten mit akuter Exazerbation der COPD scheinen also systemische Steroide über eine limitierte Therapiedauer (wir empfehlen 40 mg Prednison p.o. 1 × tgl. für 7–10 Tage) zu einer zwar geringen, aber doch signifikant rascheren Verbesserung von Lungenfunktion und Dyspnoe zu führen. Dadurch kann möglicherweise eine Hospitalisation vermieden oder die Hospitalisationsdauer zumindest verkürzt werden.

Was bringt ein systemischer Steroidversuch im stabilen Intervall bei COPD? Callahan et al. [16] haben in einer Metaanalyse 33 Originalarbeiten mit dem Ziel, den Effekt von oralen Steroiden vs. Plazebo auf die Lungenfunktion von Patienten mit stabiler COPD zu untersuchen, zusammengefasst. Ein Ansprechen auf Steroide wurde dabei als eine Verbesserung des FEV₁ von $\geq 20\%$ über den Ausgangswert definiert. Sie fanden bei nur 10% der Patienten der Steroidgruppe verglichen mit der Plazebogruppe eine signifikante Verbesserung.

Dabei muss beachtet werden, dass die Forderung nach 20% FEV₁-Verbesserung relativ hoch ist, in der Schweiz wird üblicherweise eine Verbesserung von FEV₁ um 10% im Steroidversuch als positiv bewertet (Tabelle 2). Demnach werden 20–30% von Patienten mit **stabiler** COPD von Steroiden profitieren. Eine Erklärung, weswegen ein Teil der Patienten mit COPD auf Steroide anspricht, dürfte darin zu suchen sein, dass sich bei einer Subgruppe von Patienten

mit COPD histologisch gewisse Merkmale eines Asthma bronchiale (eosinophile Bronchiolar-entzündung) nachweisen lassen [17].

Da nur eine Minderheit von Patienten auf Steroide ansprechen wird, ist der Steroidversuch vor jeder Langzeittherapie mit einem inhalativen Steroid gerechtfertigt. Er erlaubt, diejenigen Patienten mit einer asthmatischen Komponente, welche von einer Steroidbehandlung auch wirklich profitieren werden, zu identifizieren. Bei Ansprechen auf den oralen Steroidversuch ist eine inhalative Steroid-Dauertherapie gerechtfertigt, die systemische Steroidbehandlung aber immer abzusetzen.

Zusammenfassung

Inhalative Steroide können die chronische Atemwegsentszündung und den beschleunigten Verlust von Lungengewebe bei nikotinassoziierter COPD nicht verhindern, hier hilft einzig eine strikte Nikotinabstinenz. Erst bei sehr fortgeschrittener COPD können inhalative Steroide die Exazerbationsfrequenz senken und die Lebensqualität günstig beeinflussen. Kandidaten für eine **inhalative** Steroiddauertherapie sind zudem Patienten mit asthmatischer Komponente, die auf einen Steroidversuch (Tabelle 2) in einer **stabilen** Phase klinisch und lungenfunktionell angesprochen haben. Patienten ohne dokumentierbare Reversibilität der Obstruktion im Steroidversuch sollten hingegen nicht mit inhalativen Steroiden behandelt werden: Die Kosten sind hoch, Nebenwirkungen sind möglich, und es ist kein Nutzen dokumentiert. Es gibt keine Daten, die eine **systemische** Steroiddauertherapie bei COPD-Patienten rechtfertigen würden.

Patienten mit **akuter Exazerbation** der chronischen Bronchitis, die nicht befriedigend auf eine initiale Therapie mit Bronchodilatoren ansprechen, können kurzfristig (7–10 Tage) mit systemischen Steroiden (z.B. 40 mg Prednison) behandelt werden. Dies führt zu einer rascheren Erholung und allenfalls kürzerem Spitalaufenthalt. Hospitalisierte Patienten sollten spätestens bei Spitalaustritt keine systemischen Steroide mehr einnehmen.

Literatur

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study [see comments]. *Lancet*;1997;349(9061):1269-76.
- 2 Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S27-34.
- 3 Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Wood-smoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109:115-9.
- 4 Lannan S, Donaldson K, Brown D, MacNee W. Effect of cigarette smoke and its condensates on alveolar epithelial cell injury in vitro. *Am J Physiol* 1994. 266(1 Pt 1):L92-100.
- 5 Prevention, C.f.D.C.a., Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. Vital and health statistics. In: Washington, D.C.: Government Printing Office; 1996.
- 6 Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-75.
- 7 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis [see comments]. *JAMA* 1995;273:957-60.
- 8 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
- 9 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
- 10 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000;320:1297-303.
- 11 Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996;156:4422-8.
- 12 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
- 13 Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial [see comments]. *Lancet* 1999;354:456-60.
- 14 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
- 15 Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
- 16 Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
- 17 Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.