

# Pneumologie: Die COPD – eine langweilige Krankheit?

Erich W. Russi

Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

Obwohl die Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (COPD) eine der häufigsten Ursachen für vorzeitige Invalidität und Tod ist, wird ihre Bedeutung in der Schweiz noch immer unterschätzt. Gestützt auf neuere Daten muss man bei Rauchern ab dem 40. Altersjahr von einer Prävalenz von gegen 25% ausgehen. Die COPD verläuft schleichend und verursacht erst in einem fortgeschrittenen Stadium Atemnot. Deshalb wird die Diagnose – obwohl dazu lediglich eine Spirometrie nötig ist – oft erst spät gestellt. Immerhin scheint sich die Spirometrie, die sich ohne grossen Aufwand durchführen lässt, in den Praxen der Grundversorger allmählich zu etablieren. Die Voraussetzungen dazu sind heute erfüllt: die Verfügbarkeit von preiswerten, bedienungsfreundlichen und wartungsarmen Spirometern sowie eine Beschränkung auf vereinfachte Spirometriemanöver.

Bei der Bewertung von Medikamenten zur Therapie der COPD hat man zunehmend realisiert, dass es nicht in erster Linie um eine Verbesserung spirometrischer Messwerte, etwa des Erstsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) geht. Entscheidend ist eine günstige Beeinflussung jener Beschwerden, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken, die an einer COPD leiden: die reduzierte körperliche Belastbarkeit, die Atemnot bei Anstrengung und die Häufigkeit von Exazerbationen. Die regelmässige Inhalation von langwirksamen Bronchodilatoren in Form von Betaadrenergika, die während 12 Stunden wirken (Formoterol [Foradil<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup>], Salmeterol [Serevent<sup>®</sup>]), oder eines Anticholinergikums mit einer Wirkdauer von 24 Stunden (Tiotropium [Spirova<sup>®</sup>]) vermindert die Atemnot und erhöht die Belastungstoleranz. Ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus der Atemnot unter Belastung ist die sogenannte dynamische Überblähung. Bei gesunden Personen sinkt bei körperlicher Belastung das endexpiratorische Lungenvolumen (Atemmittellage). Bei Patienten mit COPD nimmt das endexpiratorische Lungenvolumen dagegen zu, da bei gesteigerter Atemfrequenz die Ausatemzeit nicht genügt, um bei ausgeprägter Flusslimitation genügend Volumen auszuatmen. Die resultierende Überblähung ist atemmechanisch ungünstig und wird vom Patienten als unangenehm – als Atemnot – empfunden. Das Ausmass der dynamischen Überblähung wird durch die oben erwähnten Medikamente gesenkt und erklärt mindestens teil-

weise ihren günstigen Effekt auf die Atemnot. In Analogie zur chirurgischen Volumenreduktion kann man diese Behandlung als medikamentöse Volumenreduktion bezeichnen.

Eine Frage, die sich bei der Behandlung von stark symptomatischen COPD-Patienten immer wieder stellt, ist jene nach dem Vorteil einer kombinierten Inhalation von Bronchodilatoren mit verschiedenen pharmakologischen Wirkmechanismen. Die Kombination eines kurzwirksamen Betaadrenergikums mit dem kurzwirksamen Anticholinergikum Ipratropium (Atrovent<sup>®</sup>) wird seit vielen Jahren praktiziert. Ob die Kombination von zwei längerwirkenden Bronchodilatoren der Inhalation der Einzelsubstanzen überlegen ist, wurde kürzlich in einer randomisierten Crossoverstudie bei 71 Patienten mit einem mittleren FEV<sub>1</sub> von unter 60% des Sollwertes untersucht [1]. Die Patienten erhielten während sechs konsekutiven Behandlungswochen entweder zweimal täglich Formoterol oder einmal täglich Tiotropium, oder aber eine Kombination dieser beiden Medikamente in einer einmaligen am Morgen verabreichten Dosis. Die Kombinationstherapie verbesserte die während des Tages gemessenen FEV<sub>1</sub>-Werte mehr als die Behandlungen mit Einzelsubstanzen, und der Bedarf an zusätzlichen Inhalationen mit Salbutamol (Ventolin<sup>®</sup>) war während der kombinierten Behandlung etwas geringer. Andere klinisch relevante Parameter wie Lebensqualität und Belastungstoleranz wurden in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt. Dies limitiert ihre klinische Bedeutung, und solche Messungen sollten in weiteren Untersuchungen nachgeholt werden. Zudem wundert man sich, warum zwar Tiotropium in der üblichen Verabreichungsart einmal täglich, das langwirksame Betaadrenergikum aber nicht zweimal täglich appliziert wurde, wie es eigentlich entsprechend der Pharmakokinetik notwendig wäre. In Zukunft wird das therapeutische Potential einer Kombination von Tiotropium mit einer neuen Generation von Betaadrenergika, die ebenfalls während 24 Stunden wirken, untersucht. Neben der Lungenfunktion muss die Lebensqualität anhand der sie determinierenden Faktoren analysiert werden.

In den letzten Jahren haben die Kenntnisse zur Pathophysiologie der COPD auch auf der molekularen Ebene zugenommen. Allerdings kommen die erzielten Fortschritte den Patienten therapeutisch nur zögerlich zugute. Die Suche nach

antientzündlichen Substanzen zur Behandlung der COPD konzentriert sich unter anderem auf Inhibitoren der Phosphodiesterase-4, die wichtigste Hydrolase von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in Entzündungszellen. Durch die Hemmung dieses Enzyms steigt die intrazelluläre cAMP-Konzentration. Dies führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase A, woraus eine Phosphorylierung und eine Inaktivierung gewisser Transkriptionsfaktoren resultiert, was schliesslich die zelluläre Entzündungsaktivität reduziert. In einer kürzlich publizierten multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie wurden 1411 Patienten mit COPD der GOLD-Stadien II-III (FEV<sub>1</sub> zwischen 80 und 30% des Sollwertes) eingeschlossen und mit Plazebo oder dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast in einer Dosis von 250 oder 500 µg/d während 24 Wochen behandelt [2]. Es kam zu einem geringen, wenn auch statistisch signifikanten Anstieg des FEV<sub>1</sub> (je nach Dosis 74 oder 97 ml) und zu einer mässigen Abnahme der Häufigkeit von Exazerbationen. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf den Magen-Darm-Trakt. Diarrhoe trat in den ersten vier Behandlungswochen vor allem unter der höheren Dosis von Roflumilast auf und führte in 4% der Fälle zu einem Abbruch der Therapie. In weiteren Studien wird die Wirkung von Roflumilast über längere Zeit (mindestens während eines Jahres) untersucht.

Oxidativer Stress spielt in der Pathogenese der COPD eine zentrale Rolle und bewirkt eine Inaktivierung von Antiproteasen, eine Aktivierung von Proteasen sowie eine verstärkte Bildung von Interleukin-8 und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , was unter anderem eine vermehrte Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten zur Folge hat. In einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie wurde bei 523 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD die Wirkung von N-Acetylcystein, einer bekannten antioxidativ wirkenden Substanz, in einer Dosis von 600 mg/d über drei Jahre untersucht [3]. Es konnte keine Wirkung des Medikamentes auf die primären Parameter, nämlich den jährlichen Abfall des FEV<sub>1</sub> sowie die Häufigkeit von Exazerbationen nachgewiesen werden. Bei der Analyse von Subgruppen fand sich aber unter N-Acetylcystein

eine verminderte Rate von Exazerbationen bei jenen Patienten, die keine topischen Steroide erhielten, sowie eine Verminderung der Lungenüberblähung. Die Verträglichkeit von N-Acetylcystein war, wie erwartet, ausgezeichnet, so dass die Wirkung von höheren Dosen (1200 oder 1800 mg) evaluiert werden sollte.

Eine wesentliche Komponente der COPD ab einem gewissen Schweregrad ist das Lungenemphysem. Es ist pathologisch-anatomisch durch eine irreversible Dilatation der gasaustauschenden Strukturen distal der Bronchioli terminales in Verbindung mit einer Destruktion der Alveolarsepten charakterisiert. Man ging bisher davon aus, dass sich die Entwicklung dieses Prozesses medikamentös, etwa durch Kortikosteroide, kaum beeinflussen lässt. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast, der eine antientzündliche Wirkung hat, bei Mäusen, die chronisch Zigarettenrauch exponiert sind, die Entwicklung eines Lungenemphysems vollständig verhindert [4]. In ähnlichen Experimenten wurde bei Ratten gezeigt, dass der Lipidsenker Simvastatin, der nicht nur antientzündlich, sondern auch antioxidativ und antithrombogen wirkt, Lungenschäden durch chronische Exposition von Zigarettenrauch günstig beeinflusst. Die Destruktion des Lungenparenchyms war geringer, es fanden sich weniger entzündliche Infiltrate und eine geringere Schädigung an den Lungengefässen [5]. In früheren tierexperimentellen Arbeiten wurde nachgewiesen, dass durch eine Behandlung mit Retinoiden etablierte emphysematöse Veränderungen teilweise reversibel («remodelling») sind. Studien mit solchen Substanzen, bei denen der Verlauf des Lungenemphysems am Menschen computertomographisch quantifiziert wird, sind in Vorbereitung.

Obwohl die COPD und deren wichtigste Ursache, nämlich der Tabakrauch, schon seit langem bekannt sind, bietet sie den Forschern auch heute noch Anlass zu neuen pathophysiologischen, diagnostischen und therapeutischen Untersuchungen. Dabei werden immer wieder interessante Facetten dieser häufigen, aber keineswegs langweiligen Lungenerkrankung enthüllt.

#### Literatur

- 1 Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214–22.
- 2 Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:563–71.
- 3 Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study BRONCUS). A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- 4 Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:848–53.
- 5 Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:987–93.