

Nicht «nur» eine Erkrankung der Lungen, sondern eine heterogene Systemerkrankung

Das ABC(D) der COPD für den Grundversorger

Yvonne Nussbaumer-Ochsner, Robert Thurnheer

Kantonsspital Münsterlingen

Die Erkenntnis, dass es sich bei der COPD um eine heterogene Erkrankung handelt, widerspiegelt sich nicht nur in einer neuen Klassifizierung, sondern auch in deren Komplexität. Nebst der Atemwegsobstruktion, gemessen am FEV₁, fliessen vom Patienten empfundene Symptome, die Exazerbationshäufigkeit und Komorbiditäten in die Risikobeurteilung mit ein, da diese den Verlauf der Erkrankung beeinflussen und zum Therapiemanagement beitragen.

Einführung

In den letzten Jahren ist erfreulicherweise Bewegung in die Betreuung und Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gekommen. Die Erkenntnis, dass es sich bei der COPD nicht nur um eine Erkrankung der Lungen, sondern um eine heterogene Systemerkrankung handelt, widerspiegelt sich in einer neuen Klassifizierung [1]. Die Atemwegsobstruktion korreliert nur bedingt mit gesundheitlichen Problemen und Folgen, und das FEV₁ (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) – das bislang nach GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) den Schweregrad der Erkrankung definierte – genügt zur alleinigen Risikostratifizierung nicht mehr. Zusätzliche Faktoren wie Symptome, Exazerbationshäufigkeit und Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Osteoporose, Depression) müssen zwingend mitberücksichtigt werden und beeinflussen den Krankheitsverlauf. Auch diese aktuelle Einteilung wird nicht perfekt sein, zu heterogen manifestieren sich COPD-Patienten, und weitere Charakteristika wie z.B. das Vorhandensein eines Emphysems oder eine pulmonale Hypertonie fliessen in das optimale Behandlungskonzept mit ein.

Auch in der Behandlung wurden in den letzten Jahren Fortschritte erzielt. Durch die Entwicklung neuer Medikamente mit längerer Wirksamkeit und Verfügbarkeit als duale Bronchodilatoren und Applikation über einfach zu handhabende Inhalatoren sollen die Bedienerfreundlichkeit, die Therapieakzeptanz und somit die Compliance der Patienten erhöht werden. Eine Reihe neuer Präparate wurde kürzlich in der

Schweiz zugelassen, und wir sehen uns nebst der Komplexität der neuen GOLD-Einteilung auch durch eine Vielzahl neuer Substanzen herausgefordert. Neue Erkenntnisse resultieren zudem in einem klaren Trend zu weniger inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) bei COPD – ganz im Gegensatz zum Asthma bronchiale, bei dem die ICS den Eckpfeiler der Behandlung darstellen. Aufgrund neuester Studienresultate stellt sich sogar die Frage, ob der breite Einsatz von ICS bei schweren und sehr schweren Formen der COPD hinsichtlich Exazerbationsrisiko gerechtfertigt ist oder ob diese im Verlauf der Erkrankung gar abgesetzt werden können [2].

Diese Aspekte zeigen auf, dass COPD-Patienten von neuen Forschungserkenntnissen profitieren können – allerdings setzt dies die notwendige Erfahrung des behandelnden Arztes im Umgang mit diesem Krankheitsbild und dessen Therapiemöglichkeiten voraus.

Diagnose

Eine COPD zu diagnostizieren ist nicht immer ganz einfach, auch wenn die lungenfunktionellen Kriterien hierfür klar definiert sind. Typische Symptome werden mit den AHA-Kriterien (Atemnot bei Anstrengung, Husten, Auswurf) erfragt, des Weiteren stellen ein Alter über 45 Jahre mit positiver Raucheranamnese (inkl. Passivrauchexposition), inhalative Noxen im Beruf (z.B. Exposition gegenüber biogenen Stäuben), eine positive Familienanamnese (z.B. im Rahmen eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels) oder rezidivierende Erkältungen mit ungewöhnlich langer Dauer Risikofak-



Yvonne Nussbaumer-Ochsner

toren dar. Die Diagnose einer COPD basiert auf einer passenden Anamnese und einer Lungenfunktionsprüfung, die eine fixierte Obstruktion dokumentiert. Zur Ausübung der korrekten Spirometrie verweisen wir auf den Spirometrie-Artikel, der kürzlich in dieser Zeitschrift publiziert wurde [3]. Zeigt sich postbronchodilatatorisch eine fixierte Obstruktion, d.h., der Quotient aus FEV₁ und FVC (forcierte Vitalkapazität) liegt unter 70% (FEV₁/FVC-Ratio <0,70), und lässt sich keine Reversibilität nachweisen, so kann die Diagnose einer COPD gestellt werden (Abb. 1). Obwohl dieser *cut-off* hinterfragt

und stattdessen altersabhängige untere Grenzwerte (LLN = *lower limit of normal*) propagiert wurden, hat dies aktuell Gültigkeit. Sind beide Reversibilitätskriterien erfüllt, d.h., kommt es nach Inhalation z.B. von zwei Hüben Salbutamol oder Terbutalin zu einer Zunahme des FEV₁ um 200 ml und 12% vom Ausgangs-FEV₁, muss ein Asthma bronchiale erwogen werden.

Einteilung

Eine globale Strategie für die Diagnose, das Management und die Prävention der COPD wird seit 1997 veröffentlicht und regelmässig revidiert [1]. Anlässlich der Revision 2011 wurde eine neue Klassifizierung der COPD vorgeschlagen, seither sind weitere Updates erschienen. Im Update von Januar 2015 ist neu das *Asthma-COPD-Overlap-Syndrom* (ACOS) aufgenommen. Die fragliche Praxistauglichkeit der neuen Einteilung sowie die fehlende Validierung bezüglich der prognostischen Aussagekraft haben die Schweizer Pneumologen dazu veranlasst, die neue ABCD-Einteilung in ihren 2013 publizierten Schweizer COPD-Richtlinien nicht aufzunehmen [4, 5]. Allerdings wird man sich zumindest als Pneumologe dieser neuen Einteilung nicht entziehen können, und die behandelnden Hausärzte werden früher oder später mit dieser neuen Einteilung in Kontakt kommen.

Einteilung der COPD-Patienten in vier Risikoklassen

Nachdem sich während der letzten Jahre die Einteilung der COPD – basierend auf dem FEV₁ % Soll – in die Schweregrade 1–4 etabliert hatte, wurde in den GOLD-Guidelines 2011 eine Kategorisierung in vier Risikoklassen A, B, C und D vorgeschlagen (Abb. 2). Hintergrund ist die Erkenntnis, dass der Schweregrad der Erkrankung (basierend auf dem FEV₁) und die klinischen Symptome oft nicht übereinstimmen und ein umfassenderes Konzept zur Erfassung der verschiedenen Phänotypen notwendig wurde [6]. Weiterhin fliesst der Schweregrad der Obstruktion in die Einteilung mit ein, neu werden jedoch auch die Schwere der Symptomatik und die Exazerbationshäufigkeit mitberücksichtigt. Damit eine Gruppeneinteilung möglich ist, müssen Angaben zu folgenden Merkmalen gemacht werden:

- aktuelle Symptome (*COPD Assessment Test*, CAT und/oder *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC);
- lungenfunktioneller Schweregrad der Obstruktion (FEV₁ % Soll);
- zukünftiges Risiko für Exazerbationen;
- Identifikation von Komorbiditäten.

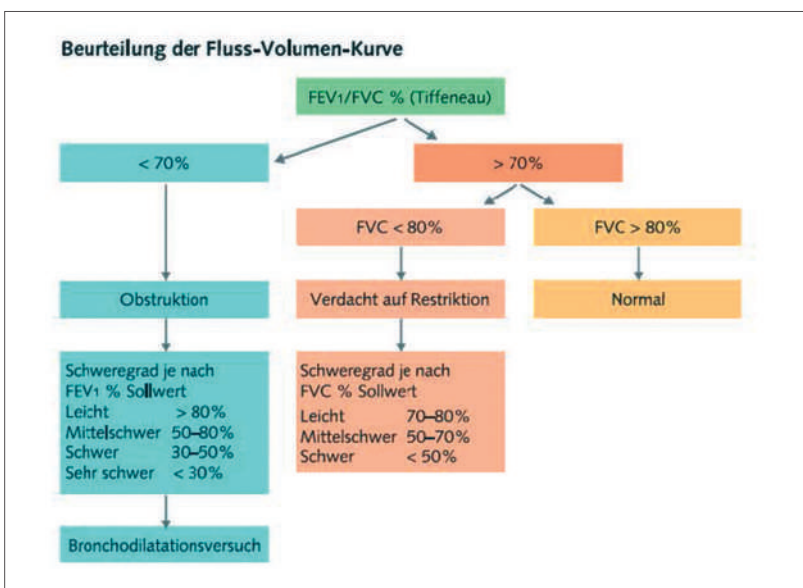


Abbildung 1: Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve. Gemäss GOLD-Definition wird der Quotient von 0,70 fix verwendet, was dazu führt, dass bei jüngeren Patienten die Obstruktion unterschätzt, bei älteren dagegen überschätzt wird. Vorzuziehen wäre nach physiologischen Gesichtspunkten deshalb ein «lower limit of normal». Nach: Prof. Dr. Jörg D. Leuppi: Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve (SAEZ 45/2013). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

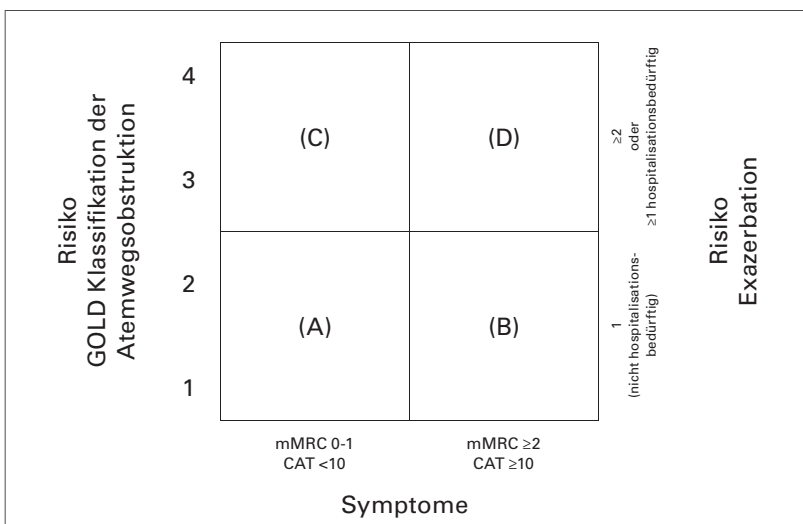


Abbildung 2: Neue Klassifikation der COPD basierend auf Symptomen, dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (FEV₁ % Soll) und dem Exazerbationsrisiko.

Symptome

Ein einfaches Mass zur Quantifizierung von «Dyspnoe» ist der mMRC, der in Relation zu anderen Messmethoden des Gesundheitsstatus steht und eine Aussagekraft über das zukünftige Mortalitätsrisiko besitzt (Tab. 1). Dieser Score berücksichtigt jedoch nicht, dass eine COPD durch weitere Symptome gekennzeichnet ist. Zu diesem Zweck wurde der *COPD Assessment Test* (CAT) entwickelt, der gegenüber dem mMRC bevorzugt wird. Dieser Fragebogen umfasst acht verschiedene Kategorien und ergibt einen Score von 0–40 Punkten. Eine Punktezahl ≥ 10 weist auf ein hohes Level an Symptomen hin und diskriminiert in der Vier-Felder-Tafel die beiden Gruppen A/C von B/D. Der CAT ist in verschiedenen Sprachen validiert (www.catestonline.org).

Schweregrad der Obstruktion

Dieser wird mittels einer Spirometrie erfasst und basiert auf dem FEV₁, das nach Bronchodilatation gemessen wurde. Die Einteilung erfolgt gemäss den bekannten GOLD-Schweregraden 1–4 (Tab. 2).

Zukünftiges Risiko für Exazerbationen

Für eine genauere Übersicht zu diesem Aspekt sei auf den separaten Artikel in dieser Nummer hingewiesen. Eine Exazerbation ist definiert als ein akutes Ereignis, das durch eine anhaltende Zunahme der Dyspnoe, des Hustens und/oder der Sputumproduktion charakterisiert ist und einen Ausbau der Therapie erfordert. Akute Exazerbationen – die am häufigsten auftretende Komplikation in der Praxis – sind mit hoher Morbidität, Mortalität und Kosten assoziiert. Die Klassifizie-

rung in Gruppe A–D erfordert eine Einteilung in «häufig» (≥ 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten) und «nicht häufig» Exazerbierende («frequent» resp. «non-frequent» exacerbators). Zur Ermittlung des Exazerbationsrisikos gibt es drei Möglichkeiten. Der beste Prädiktor für zukünftige Exazerbationen ist die Anamnese von früher behandelten Exazerbationen. Dies ist nicht immer ganz einfach, da nicht jeder respiratorische Infekt mit einer Exazerbation gleichzusetzen ist. Dabei kann es im Alltag hilfreich sein, nach der Häufigkeit von «Kortison/Antibiotika-Kuren» zu fragen. Meist wird der Begriff «Exazerbation» von den Patienten auch nicht verstanden, und die Bezeichnung «Schub» kann weiterhelfen. Eine zweite Möglichkeit lässt sich aus dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion ableiten. Die Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation steigt mit dem GOLD-Stadium und variiert zwischen 0,7–0,9 Exazerbationen pro Jahr bei GOLD-Stadium 2, 1,1–1,3 Exazerbationen im GOLD-Stadium 3 und bis zu 1,2–2,0 Ereignissen pro Jahr bei Stadium 4 [7–9]. GOLD-Stadien 3 und 4 werden daher als «high risk» betrachtet. Die dritte Möglichkeit ist das Erfragen von Exazerbationen, die zu einer Hospitalisation führten.

Exazerbationen führen zu einem beschleunigten Lungenfunktionsverlust, einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und erhöhen das Mortalitätsrisiko. Die Erfassung des Exazerbationsrisikos kann daher als Hinweis für ein generell schlechteres Outcome gesehen werden.

Identifikation von Komorbiditäten

Da eine COPD oft bei Rauchern mittleren Alters entsteht, zeigen diese Patienten im Verlauf ein erhöhtes Risiko für andere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit den Rauchgewohnheiten oder aber dem generellen Alterungsprozess stehen. Um das kardiovaskuläre und respiratorische Risiko sowie das Risiko für eine Krebserkrankung zu erfassen, sollte der Tabakkonsum quantifiziert werden (pack-years (PY) = Anzahl Zigarettenpäckchen pro Tag \times Anzahl Jahre, die geraucht wurden). Komorbiditäten, die häufig bei COPD-Patienten auftreten, umfassen kardiovaskuläre Erkrankungen, Skelettmuskeldysfunktion, metabolisches Syndrom, Osteoporose, Depression und Lungenkrebs. Eine COPD hat jedoch unabhängig von diesen Begleiterkrankungen einen systemischen extrapulmonalen Effekt, der sich in Gewichtsverlust und Skelettmuskeldysfunktion äussert. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell (körperliche Inaktivität, Diät, chronische Entzündung, Hypoxie). Für detaillierte Angaben sei auf den Artikel «COPD und systemische Manifestationen» in dieser Ausgabe hingewiesen.

Tabelle 1: Modified Medical Research Council-(mMRC-)Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrades von Atemnot.

Grad	Beschreibung
0	Keine Atemnot ausser bei starker körperlicher Anstrengung
1	Atemnot beim schnellen Gehen oder beim Bergaufgehen mit leichter Steigung
2	Gehen in der Ebene im Vergleich zu Gleichaltrigen langsamer ODER pausieren bei selbst gewähltem Tempo
3	Notwendigkeit einer Pause nach 100 Metern in der Ebene ODER nach wenigen Minuten infolge Atemnot
4	Zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen ODER Atemnot beim Kleider an-/ausziehen

Tabelle 2: Klassifikation des Schweregrades der Atemwegsobstruktion bei COPD (basierend auf einem FEV₁ post-bronchodilatatorisch).

Bei Patienten mit einem FEV ₁ /FVC <0,70		
GOLD 1	Mild	FEV ₁ $\geq 80\%$ Soll
GOLD 2	Moderat	50% \leq FEV ₁ <80% Soll
GOLD 3	Schwer	30% \leq FEV ₁ <50% Soll
GOLD 4	Sehr schwer	FEV ₁ <30% Soll

Tabelle 3: BODE-Index für COPD.

Parameter	Punkte			
	0	1	2	3
FEV ₁ % Soll	≥65	50–64	36–49	≤35
6-Minuten-Gehtest (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
mMRC-Dyspnoe-Skala	0–1	2	2	4
BMI (kg/m ²)	>21	≤21		

BODE-Index = Summe der einzelnen Punkte, 0–10. Ungefährs 4-Jahres-Überleben nach BODE-Index: 0–2 = 80%, 3–4 = 67%, 5–9 = 57%, 7–10 = 18% [10].

Beispiel zur Anwendung der GOLD-Kategorien

66-jähriger Mann mit einem FEV₁ nach Bronchodilatation von 1,86 Litern/55% Soll, CAT 16 Punkte, zwei Exazerbationen in den letzten 12 Monaten. Gemäss Abbildung 1 fällt der Patient aufgrund des Schweregrades der Symptome mit einem CAT-Score >10 in die Gruppe B oder D. Die Spirometrie ergibt ein «low risk» (GOLD-Stadium 2), aber aufgrund der Anamnese mit zwei Exazerbationen in den letzten 12 Monaten qualifiziert dies für ein «high risk» und erhält eine stärkere Gewichtung. Der Patient fällt daher in Kategorie D. Dieses Beispiel illustriert die Bedeutung von Exazerbationen.

Die vier Gruppen können wie folgt zusammengefasst werden:

- A «low risk» – wenig Symptome, bessere Lungenfunktion;
- B «low risk» – stärkere Symptome, bessere Lungenfunktion;
- C «high risk» – wenige Symptome, schlechtere Lungenfunktion;
- D «high risk» – stärkere Symptome, schlechtere Lungenfunktion.

Gruppen A und B wird ein niedriges, Gruppen C und D ein hohes Risikoprofil attestiert.

Die neue GOLD-Klassifizierung wurde nicht für die Voraussage der Mortalität entwickelt, auch wenn sich die geringste Mortalität in der Kategorie A und die höchste in der Kategorie D findet. Zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos eignet sich der BODE-Index, der bei COPD-Patienten eine Aussage über das allgemeine Todesrisiko wie auch über die Mortalität aufgrund respiratorischer Ursachen erlaubt [10]. In einem multidimensionalen Graduierungssystem werden die Faktoren Body Mass Index (BMI), Schweregrad der Obstruktion, Dyspnoe und körperliche Leistungsfähigkeit (*Exercise*) integriert und ergeben eine Score 0 bis 10 Punkte (Tab. 3). Eine tiefere Punktezahl ist mit einer tieferen Mortalität assoziiert. Da in der hausärztlichen Praxis die Durchführung eines 6-Minuten-Gehtestes aufwändig ist, kann zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der *Sit-to-Stand-Test* durchgeführt werden. Hierzu verweisen wir auf den Artikel «COPD – Quintessenz für den Grundversorger

2013» [5] sowie die Broschüre «COPD: Empfehlungen für Hausärztinnen und Hausärzte», herausgegeben von der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie und der Lungenliga Schweiz.

Asthma-COPD-Overlap-Syndrom

Die Unterscheidung von Asthma und COPD ist im klinischen Alltag nicht immer ganz einfach, auch wenn GOLD die COPD-Kriterien klar definiert (FEV₁/FVC <0,70 nach Bronchodilatation). Insbesondere bei Rauchern und älteren Erwachsenen mit Asthma stellt sich die Frage, ob nicht ein Mischbild von COPD und Asthma vorliegt. Haben wir diese Entität früher mit dem Begriff «COPD mit asthmatischer Komponente» oder «Asthma mit fixierter Obstruktion» bezeichnet, wurde dieser Umstand in den GINA-Guidelines 2014 (*Global Initiative for Asthma*) berücksichtigt und in Zusammenarbeit mit GOLD ein neues Kapitel mit der Überschrift «Asthma-COPD-Overlap-Syndrom» (ACOS) geschaffen [11]. Es enthält Vorschläge von Charakteristika, die dem Kliniker bei der Identifizierung einer asthmatischen Komponente bei Patienten mit COPD helfen sollen (Abb. 3).

Man kann sich fragen, ob dieser Begriff notwendig ist und welche Bedeutung dieser Entität zukommt. Sicher ist anzumerken, dass diese Gruppe einen eigenständigen Phänotyp repräsentiert und bisher keine Studie diesen spezifisch adressierte, da Asthma in COPD-Studien und COPD in Asthma-Studien als Ausschlusskriterium gelten und das in Abbildung 3 abgebildete Vorgehen nicht validiert ist. Wichtig ist, dass diese Patienten eine Kombinationstherapie mit einem ICS und einem Bronchodilatator erhalten. Dieser COPD-Phänotyp scheint wahrscheinlich von den ICS am meisten zu profitieren.

Therapiemöglichkeiten

In westlichen Ländern ist die COPD meist Folge eines langjährigen Tabakkonsums, weshalb die Tabakprävention und Behandlung der Nikotinabhängigkeit oberste Priorität haben sollten. Leider ist das Interesse

Differentialdiagnose COPD vs. Asthma ^{1,3,4}		
	COPD	Asthma
Beginn	Mittlere Lebensphase (selten vor 35. Lebensjahr).	Typischerweise im jüngeren Alter. Kann jedoch in jeder Lebensphase auftreten.
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Dyspnoe (Atemnot) als Hauptsymptom • Husten, Schleimproduktion • Langsam fortschreitend • Dyspnoe während körperlicher Anstrengung 	<ul style="list-style-type: none"> • Typischerweise Dyspnoe (Atemnot), Husten, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch (häufig nachts oder früh morgens) • Variiert von Tag zu Tag • Dyspnoe (Atemnot) während oder nach körperlicher Anstrengung
Lungenfunktion	Therapie verbessert das FEV ₁ . Dauerhafte Obstruktion trotz Behandlung.	Normale Lungenfunktion zwischen den symptomatischen Phasen.
Reversibilität nach Bronchodilatation	FEV ₁ -Reversibilität von > 12 % und > 200 ml deutet auf ein Asthma hin, auch wenn Reversibilität in dieser Grössenordnung bei COPD vorkommen kann.	FEV ₁ -Verbesserung > 12 % und > 200 ml möglich, wenn Asthma unkontrolliert ist.
Rauchgeschichte	Langjähriger Raucher wahrscheinlich (Raucher oder Ex-Raucher); seltener auch Nichtraucher betroffen.	Möglicherweise vorhanden.
Komorbiditäten	Oft chronische Erkrankungen, z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose, Diabetes, Depression, Lungenkarzinom.	Allergie(n), häufig Rhinitis und/oder Ekzem vorhanden.

Abbildung 3: Differentialdiagnose COPD vs. Asthma. Aus: COPD Kompass. Novartis Pharma Schweiz AG, 6343 Rotkreuz (© 2015, alle Rechte vorbehalten). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

von Pharmafirmen an der Entwicklung neuer Medikamente und Kombinationen von solchen weitaus grösser als an der Raucherentwöhnung. Eine grundlegende Veränderung der Schwere und Prognose der COPD ist dadurch jedoch nicht zu erwarten. Die meisten medikamentösen Therapien sind nicht lebensverlängernd und beeinflussen das Fortschreiten der Erkrankung nicht oder nur gering.

Nicht-pharmakologische Interventionen

Rauchstopp

Der Rauchstopp ist mit Abstand die wirksamste Massnahme, um ein Fortschreiten der COPD aufzuhalten. Der Verzicht auf Zigaretten verbessert die Symptome sowie die Lebensqualität und verlängert das Leben. Jeder Raucher sollte regelmässig auf den Nutzen und die Möglichkeiten eines Rauchstopps aufmerksam gemacht werden. Die neuseeländischen Empfehlungen schlagen eine einfache Vorgehensweise nach dem Akronym ABC vor:

- *Ask about smoking status* – erfragen Sie den Tabakkonsum;
- *Brief advice to stop smoking for all people who smoke* – empfehlen Sie allen Rauchern, den Tabakkonsum einzustellen, unabhängig vom Grad der Motivation;
- *Provide evidence-based Cessation support for those who express a desire to stop smoking* – bieten Sie wirksame Hilfen zur Tabakentwöhnung an.

Für weiterführende Informationen verweisen wir auf die Übersichtsartikel zur Tabakentwöhnung, die 2011 erschienen sind [12, 13].

Pulmonale Rehabilitation

Die pulmonale Rehabilitation fördert die Verbesserung und den Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, mit positivem Effekt auf Dyspnoe, Ausdauer, Lebensqualität und Abnahme der Hospitalisationen aufgrund von Exazerbationen [14]. Mit keinem Inhalativum können all diese Effekte erzielt werden, weshalb der pulmonalen Rehabilitation ein grosser Stellenwert attestiert werden kann! Die pulmonale Rehabilitation richtet sich hauptsächlich an Patienten ab einem COPD-GOLD-Stadium 2. Eine medizinische Trainingstherapie (MTT) kann ambulant oder stationär erfolgen. Programmangebote finden sich unter www.pneumo.ch. Ausführlichere Informationen können dem Artikel «Pulmonale Rehabilitation» dieser Ausgabe entnommen werden.

Pharmakologische Interventionen

Erfahrungsgemäss werden Patienten oft nicht den Guidelines entsprechend behandelt, wobei dies unterschiedliche Gründe haben kann. Polypragmatische Behandlungen und ein «konzeptloser» Einsatz aller möglichen Medikamente, teilweise mit mehreren Substanzen gleicher Wirkstoffgruppen, widerspiegeln eine nicht genügend klar determinierte Führung der Patienten.

ten von ärztlicher Seite und tragen zu den beachtlichen Kosten des COPD-Managements bei.

Bronchodilatoren

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA) und langwirksame Anticholinergika (LAMA) stellen die beiden Hauptpfeiler in der Behandlung der COPD dar. Je nach Schweregrad werden sie entweder als Bedarfsmedikation zur Prävention oder bei regelmässiger Anwendung zur Behandlung von Symptomen eingenommen (Abb. 4). Diese Bronchodilatoren verbessern zwar nur gering die Einsekundenkapazität, führen jedoch zu einer Abnahme der dynamischen Überblähung und Exazerbationsrate, zur Verbesserung der Dyspnoe und Leistungsfähigkeit und reduzieren den Gebrauch von Notfallmedikamenten. Allerdings modifizieren diese Medikamente den Lungenfunktionsabfall im Verlauf oder gar die Prognose der Erkrankung nicht. Bronchodilatoren sind generell sicher, die Nebenwirkungen der LABA (z.B. Salmeterol, Formoterol, Vilanterol, Glycopyronium) sind proportional zur Dosierung und umfassen Tremor, Tachykardie und Hypokaliämie (v.a. in Kombination mit Diuretika).

Kortikosteroide

Betrachtet man die Relevanz von systemischen Steroiden in der Behandlung der COPD, so muss zwischen dem kurzzeitigen Einsatz während Exazerbationen

und demjenigen während stabiler Phasen unterschieden werden. Der antiinflammatorische Effekt der Steroide ist bei der COPD viel weniger ausgeprägt als beim Asthma. Aufgrund des fehlenden Langzeit-Effektes von systemischen Steroiden (auch in geringer Dosis) und den bekannten Langzeit-Nebenwirkungen sollte eine langfristige Behandlung mit systemischen Steroiden vermieden werden. Ein kurzzeitiger Einsatz von systemischen Steroiden kann allerdings in der Unterscheidung von COPD und Asthma hilfreich sein (sogenannter «Steroid-Trial») und ist natürlich während der Exazerbation gerechtfertigt.

Der in der COPD-Behandlung vorausgesagte günstige Effekt von inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) inklusive ICS/LABA-Kombinationen in Bezug auf Hospitalisationen und Mortalität scheint aufgrund neuester Erkenntnisse nur auf bestimmte COPD-Subgruppen zuzutreffen. Das jährliche Risiko einer Pneumonie war in der Kombinationsgruppe signifikant höher und hängt möglicherweise mit der Art des gewählten ICS zusammen [15]. Das Abwägen von Exazerbations- und Pneumonierisiko wird ersichtlich aus den Resultaten der TORCH-Studie. So mussten 44 Patienten während dreier Jahre mit ICS/LABA behandelt werden, um eine Exazerbation bei einem Patienten zu verhindern, während die *number needed to treat (or to harm)*, NNT, für eine Pneumonie 16 betrug [7]. Auf der anderen Seite war die Kombinationstherapie ICS/LABA effizienter ge-

Inhalative Therapie* der COPD ^{1,2}									
Therapieempfehlung Patientengruppe A (tiefes Risiko, wenig Symptome)		Therapieempfehlung Patientengruppe B (tiefes Risiko, viele Symptome)		Therapieempfehlung Patientengruppe C (hohes Risiko, wenig Symptome)		Therapieempfehlung Patientengruppe D (hohes Risiko, viele Symptome)			
Erste Wahl	Alternative	Erste Wahl	Alternative	Erste Wahl	Alternative	Erste Wahl	Alternative		
SAMA oder SABA	LAMA oder LABA oder SAMA + SABA	LAMA oder LABA	LAMA + LABA	0-1 Exazerbationen pro Jahr	LAMA	LAMA + LABA	0-1 Exazerbationen pro Jahr	LAMA	LAMA + LABA
				≥2 Exazerbationen pro Jahr	ICS + LABA		≥2 Exazerbationen pro Jahr	ICS + LABA oder ICS + LABA + LAMA	LAMA + LABA + ICS
Nicht-medikamentöse Therapie: Rauchstopp, Grippeimpfung, körperliche Aktivität, Patientenschulung									
SAMA	Kurzwirksames Anticholinergikum	LABA	Langwirksamer β ₂ -Agonist, z.B. Onbrez® Breezhaler®						
SABA	Kurzwirksamer β ₂ -Agonist	LAMA + LABA	Duale Bronchodilatation, z.B. Ultibro® Breezhaler®						
LAMA	Langwirksames Anticholinergikum, z.B. Seebri® Breezhaler®	ICS	Inhalatives Steroid						
		ICS + LABA	Inhalatives Steroid und langwirksamer β ₂ -Agonist						

*Für weitere Therapieempfehlungen wie z.B. PDE-4 Hemmer sind die GOLD-Empfehlungen zu konsultieren auf www.goldcopd.org.

Abbildung 4: Inhalative Therapie der COPD. Aus: COPD Kompass. Novartis Pharma Schweiz AG, 6343 Rotkreuz (© 2015, alle Rechte vorbehalten). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

genüber der LABA-Monotherapie in Bezug auf Lebensqualität (gemessen am *Saint George's Respiratory Questionnaire*), Dyspnoe, Symptomen, Notfallmedikation und FEV₁ [16]. Candidiasis und obere Atemwegsinfekte traten unter ICS/LABA häufiger auf, bei zudem erhöhtem Risiko für Diabetes, Hüftfrakturen und Nebenniereninsuffizienz. Sicherlich kann gesagt werden, dass die Kombination ICS/LABA in der Praxis viel zu häufig eingesetzt wird und mit beachtlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.

Basierend auf den aktuellen GOLD-Guidelines zeigt Abbildung 5 eine Übersicht zur Wahl der Therapiestrategie je nach COPD-Klasse. Im GOLD-Stadium 1 resp. Klasse A wird man nicht dual behandeln, wohl aber fast unabhängig von der Lungenfunktion in den Klassen C und D. Bei Patienten der Klasse B kann bei ungenügendem Ansprechen auf eine Monotherapie die Therapie ausgebaut werden auf eine duale Bronchodilatation. Eine Kombinationstherapie mit ICS ist bei Patienten mit einem *Asthma-COPD-Overlap-Syndrom* (ACOS) indiziert. Nach den GOLD-Kriterien können – und nicht müssen – auch Patienten der Kategorien C und D zusätzlich ICS erhalten.

Andere Therapien (N-Acetylcystein, Roflumilast)

Das häufig eingesetzte N-Acetylcystein (NAC) hat wahrscheinlich keinen therapeutischen oder prognostischen Effekt in der COPD-Therapie. Der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast (Daxas®) verhindert beim «bronchitischen Phänotyp» Exazerbationen, Vorteile bezüglich Lebensqualität und Mortalität konnten bisher nicht gezeigt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Gewichtsverlust.

Erweiterte Massnahmen

Sauerstoff

Sauerstoff kann bei Hypoxämie, pulmonaler Hypertonie oder aus palliativen Gründen verschrieben werden. Potenzielle Kandidaten sollen von den Hausärzten erkannt und den Spezialisten zur Titration überwiesen werden.

Impfungen

Die jährliche Grippeimpfung reduziert die Exazerbationsrate und besonders bei älteren COPD-Patienten auch die Spitalaufenthalte und Mortalität. Für die Pneumokokken-Impfung besteht beschränkte Evidenz bezüglich Reduktion von Exazerbationen, Hospitalisationen und Gesamt mortalität. Der Schweizer Impfplan sieht eine einmalige Dosis des 13-valenten Pneumokokken-Impfstoffs (PCV-13) bei Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko vor. Die Kosten der Impfung wer-

den von den Krankenkassen leider bisher nur für Kinder bis fünf Jahre übernommen.

LVRs (endoskopisch vs. chirurgisch)

Die Lungenvolumenreduktion (LVR) kommt bei Patienten mit stark ausgeprägter Überblähung und beim vorwiegend heterogenen Emphysemtyp in Frage. Hierzu verweisen wir auf die kürzlich in dieser Zeitschrift erschienene Arbeit [17].

Ausblick

Während sich in der Onkologie bereits seit einigen Jahren die personalisierte Medizin etabliert, scheint dieser Gedanke auch in der Behandlung der COPD angekommen zu sein. Hierzu ist allerdings eine genaue Erfassung des COPD-Phänotyps erforderlich. Diesen Aspekt berücksichtigt die neue COPD-Klassifizierung, die nicht Bestandteil der Schweizerischen COPD-Empfehlungen ist. Die Erkennung von weiteren Krankheitsmarkern nebst FEV₁, Exazerbationsrisiko und Symptomen wird dieses Modell verfeinern und komplizieren. Hierbei darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass die Klassifikation im klinischen Alltag umsetzbar ist.

In den letzten Jahren zeigt sich in der Behandlung der COPD ein deutlicher Trend zu weniger inhalierbaren Kortikosteroiden aufgrund des erhöhten Pneumonierisikos. Das sorgfältige Abwägen der ICS in dieser Gruppe wird durch die WISDOM-Studie unterstrichen, in der stabilen Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD das ICS aus einer Triple-Therapie – bestehend aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticasonpropionat – abgesetzt wurde [2]. Während zwölf Monaten zeigte sich kein Unterschied in der Exazerbationsrate. Diese neuen Erkenntnisse sollen den unkritischen und breiten Einsatz von ICS bei COPD in Frage stellen. Ob der Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten genügend lang war und wie der FEV₁-Verlust nach Absetzen der ICS zu werten ist, muss diskutiert werden. Wer am meisten von ICS profitiert, ist Gegenstand aktueller Forschung, und mögliche Indikatoren sind in Tabelle 4 aufgelistet [18]. Der Nachweis von $\geq 2\%$ Eosinophilen im peripheren Blut scheint besonders interessant und wäre in der Praxis einfach zu bestimmen.

Inwieweit die Behandlung von Komorbiditäten die Prognose der Erkrankung beeinflusst, bleibt offen. Sicherlich fokussiert die COPD-Behandlung nicht mehr nur auf die inhalative Therapie, sondern wird zum multidimensionalen Therapieansatz.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:
Dr. Yvonne Nussbaumer
Kantonsspital Münsterlingen
Innere Medizin/
Pneumologie
Spitalcampus 1
Postfach
CH-8596 Münsterlingen
yvonne.nussbaumer[at]
stgag.ch

Tabelle 4: Indikatoren für ein günstiges Ansprechen auf inhalierbare Kortikosteroide bei COPD-Patienten.

- Positive Anamnese eines kindlichen Asthma bronchiale oder eine Atopie
- Beginn der Atembeschwerden vor dem 40. Lebensjahr
- Kumulative Raucheranamnese <20 PY
- FEV₁ nach Bronchodilatation ≥12% und ≥400 ml vom Ausgangswert
- Normale Diffusionskapazität
- Eosinophilie im peripheren Blutbild (≥2%)
- Sputum-Eosinophilie
- FEV₁ nicht <50% Soll
- Negative Anamnese für Exazerbationen

PY: pack years. FEV₁: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
Modifiziert nach [16].

Ausgewählte Literatur

- 1 From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. 2015.
- 2 Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371(14):1285–94.
- 4 Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85(2):160–74.
- 11 From the *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. 2014.
- 17 Franzen D, Freitag L, Schneiter D et al. Chirurgische und bronchoskopische Optionen nach Ausschöpfen der konservativen Massnahmen: Therapiemöglichkeiten des fortgeschrittenen Lungenemphysems. *Schweiz Med Forum* 2015;15(8):177-182.
- 18 Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015;45(2):525-537.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), charakterisiert durch eine fixierte Atemwegsobstruktion, ist in unseren Breitengraden meist Folge einer Tabakexposition. In den letzten Jahren hat sich die COPD von einer «Lungenerkrankung» zu einer komplexen, heterogenen Systemerkrankung in einer älter werdenden Population entwickelt, deren Verlauf durch Exazerbationen und Begleiterkrankungen kompliziert wird.
- Die neuen GOLD-Guidelines tragen diesem Aspekt Rechnung, indem vier Risikogruppen (A, B, C und D) definiert werden. Die Risikoklasse A/B ist mit einem tiefen, Klasse C/D mit einem hohen Risiko assoziiert. Faktoren, die in dieses Modell mit einfließen, sind das FEV₁ % Soll, vom Patienten geschilderte Symptome und das Exazerbationsrisiko.
- Die Behandlung der COPD besteht nach wie vor aus Medikamenten, die rein symptomatisch wirken und das Charakteristikum der Erkrankung, den FEV₁-Verlust, kaum beeinflussen. Langwirksame Beta-Mimetika (LABA) und Anticholinergika (LAMA) stellen den Eckpfeiler der Behandlung dar. Offen ist, ob die Behandlung der Komorbiditäten die Prognose der Erkrankung beeinflusst; dies würde die Behandlung der COPD zum multidimensionalen Vorgehen werden lassen.
- Die Evidenz des Benefits von inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) und daher der Kombinationstherapie ICS/LABA bei der Behandlung der COPD ist beschränkt. Der Vorteil bezüglich Reduktion von Exazerbationen ist möglicherweise überschätzt und steht dem deutlich erhöhten Risiko für eine Pneumonie mit Tod gegenüber. Der ICS-Gebrauch sollte daher auf die Minderheit von COPD-Patienten beschränkt werden, die davon profitiert.
- Der Begriff «ACOS» (Asthma-COPD-Overlap-Syndrom) beschreibt einen Phänotyp, der sowohl Merkmale eines Asthmas als auch einer COPD aufweist. Dieser Phänotyp scheint am besten von der Kombinationstherapie ICS/LABA zu profitieren.

Literatur / Références

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. 2015.
2. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371(14):1285-1294.
3. Gnädinger M, Curschellas M, Natterer N, Thurnheer R. Praxis-Spirometrie. *Schweiz Med Forum* 2015;14(37):683-688.
4. Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85(2):160-174.
5. Steurer-Stey C, Senn O, Pfrogner E, Russi EW, Müller M. COPD - Quintessenz für den Grundversorger 2013. *Schweiz Med Forum* 2015;13(11):227-230.
6. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med* 2014;35(1):1-6.
7. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):540-3.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-1554.
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-1138.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
11. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. 2014.
12. Cornuz J, Jacot-Sadowski I, Humair JP, Clair C, Schuurmans M, Zelleweger JP. Tabakentwöhnung: Update 2011 Teil 1. *Schweiz Med Forum* 2011;11(9):156-159.
13. Cornuz J, Jacot-Sadowski I, umair P, lair C, chuurmans M, ellweger JP. Tabakentwöhnung: Update 2011 Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2011;11(10):172-176.
14. Casaburi R, Zuwallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360(13):1329-1335.
15. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 10;3:CD010115.
16. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD006829.
17. Franzen D, Freitag L, Schneiter D et al. Chirurgische und bronchoskopische Optionen nach Ausschöpfen der konservativen Massnahmen: Therapiemöglichkeiten des fortgeschrittenen Lungenemphysems. *Schweiz Med Forum* 2015;15(8):177-182.
18. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015;45(2):525-537.